FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON
Année 1961 — N°64

ÉTUDE CLINIQUE

DES

ESSAIS THÉRAPEUTIQUES DES SUBSTANCES PSYCHOTROPES

TENTATIVE DE SYSTÉMATISATION

THÈSE

présentée à la Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie de LYON
et soutenue publiquement le 19 Avril 1961
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Guy-Pierre-Henri CHARRIOT
Interne à l'Hôpital Psychiatrique de Bassens
Diplômé du Certificat d'Etudes Spéciales de Médecine Légale
Né le 16 Juin 1930 à CHAROST (Cher)

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550016_0044

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

PERSONNEL DE LA FACULTE

M.J. LEPINE : Doyen honoraire

M. H. HERMANN : Doyen
Correspondant de l'Institut

M. M. LEVRAT : Assesseur

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. NICOLAS, COLIET, GUIART, PATEL, LEPINE, TRILLAT, MOURIQUAND, MAZEL, GARIN, GATE, MARTIN, GABRIELLE, SANTY.

PROFESSEURS

MM.	HERMANN	Physiologie
	CIBERT	Clinique Urologique
	PONTHUS (détaché à Beyrouth)	Physique biologique, radiologie physiothérapie
	DECHAUME	Clinique neuro-psychiâtrique et Hygiène mentale
	ROCHET	Thérapeutique chirurgicale et chirurgie opératoire
	CHAMBON	Chimie organique et toxicologie
	WERTHEIMER	Clinique chirurgicale
	DELORE	Hydrologie thérapeutique, climatologie et écologie sociale
	PAUPERT-RAVAULT	Clinique médicale
	FROMENT	Clinique & prophylaxie cardio-vasculaires
	CROIZAT	Clinique médicale
	ENSELME	Chimie biologique et médicale
	MALLET-GUY	Clinique chirurgicale
	GUILLEMINET	Clinique chirurgie orthopédique et de chirurgie infantile
	REVOL	Pharmacie galénique et matière médicale
	POLLOSSON	Clinique gynécologique
	PIGEAUD	Clinique obstétricale
	BOURRET	Médecine du Travail
	LEVRAT	Clinique médicale
	SOHIER	Hygiène et action sanitaire et sociale
	DUCLOS	Clinique stomatologique
	BERNHEIM	Clinique médicale infantile et hygiène du 1er âge
	JOURDAN	Biologie médicale et pharmacodynamie
	NETIEN	Botanique et cryptogamie
	BERTRAND	Clinique chirurgicale
	BADINAND	Chimie analytique pharmaceutique

DREVON	Pharmacie et Pharmacologie
ROCHE	Médecine légale et déontologie
COUDERT	Parasitologie et pathologie exotique
MOUNIER-KUHN	Clinique oto-rhino-laryngologique
PAUFIQUE	Clinique ophtalmologique
THIERS	Clinique dermatologique et syphiligraphique
BRUN	Clinique de pneumo-phtisiologie
CREYSSEL Jean	Clinique traumatologique des membres
DARGENT	Cancérologie
GUICHARD	Anatomie pathologique
GIRARD Paul	Pathologie générale et expérimentale
LATARJET	Anatomie
PEYCELON	Pathologie chirurgicale
GIRARD Marcel	Thérapeutique
VACHON	Pathologie médicale
GALY	Phisio-pathologie des voies respiratoires,histologie.

PROFESSEUR A TITRE PERSONNEL

M. BERGER	Physique nucléaire appliquée à la médecine

PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

M. BANSSILLON	Obstétrique
ROMAN	Parasitologie
BERTOYE	Bactériologie
CRIER J.Fr.	Physiologie
CHATONNET	Physiologie
DORCHE	Pharmacie galénique et matière médicale

MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES

M. PERROT	Chimie organique et toxicologie
FEROLDI	Anatomie pathologique
CIER	Pharmacie et pharmacologie
CREYSSEL R.	Chimie biologique et médicale
DUROUX	Anatomie
BRETTE	Thérapeutique
DUMONT	Histologie
THIVOLET	Hygiène
GARIN	Parasitologie
MORET	Physique
ODDOUX	Botanique et cryptogamie

AGREGES EN EXERCICE

M. LECUIRE	Chargé d'enseignement	Neuro-Chirurgie
GONIN	"	Cardiologie
MATHIEU	"	Obstétrique
MARION	"	Orthopédie
PONT	"	Propédeutique médicale
VIGNON	"	Pathologie médicale
REVOL	"	Pathologie médicale

M. JAUBERT DE BEAUJEU	Chargé d'enseignement	Pathologie chirurgicale
TRAEGER Jules	"	Médecine Générale
GUILLEMIN Georges	"	Pathologie chirurgicale
PAPILLON Jean	"	Electro-radiologie
BURTHIAULT René	"	Obstétrique
FRANCOIS René	"	Pédiatrie, Puériculture
GUINET Paul	"	Médecine générale
SAUTOT Jean	"	Pathologie chirurgicale
MARION Pierre	"	Chirurgie générale
MICHAUD Pierre	"	Chirurgie générale
MONNET Paul	"	Maladies infectieuses
GIGNOUX Marcel	"	O.R.L.
FREIDEL Charles	"	Stomatologie
PLAUCHU Marcel	"	Médecine générale

M. DEVIC Michel	Chargé d'Enseignement	Pathologie médicale
COLIN Marcel	"	Médecine générale
GUYOTAT Jean	"	Neurologie
DUMONT Martial	"	Obstétrique
DURANT Louis Noël	"	Urologie
FRANCILLON Jacques	"	Chirurgie générale
DESPIERRES Charles	"	Médecine générale
DE MOURGUES Georges	"	Chirurgie générale
SAUBIER Eugène	"	Chirurgie générale
COLOMB Daniel	"	Dermatologie
TOLOT François	"	Médecine du Travail
SCHOTT Bernard	"	Neurologie Psychiâtrie
BONAMOUR Georges	"	Ophtalmologie

EXAMINATEURS DE LA THESE

Monsieur le Professeur J. DECHAUME

Monsieur le Professeur B. SCHOTT

Monsieur le Professeur J.GUYOTAT

Monsieur le Professeur R. BRETTE

ETUDE CLINIQUE

des

ESSAIS THERAPEUTIQUES
DES SUBSTANCES PSYCHOTROPES

TENTATIVE DE SYSTEMATISATION

--

A mes parents

A ma femme

A mes fils

A tous les miens

A tous mes amis.

A notre Président de Thèse

Monsieur le Professeur J. DECHAUME

Professeur de Clinique Neuro-Psychiâtrique

et d'Hygiène Mentale

Médecin des Hôpitaux

—

Nous avons été très sensible à l'intérêt qu'il a bien voulu nous témoigner.

C'est dans son service que la psychiâtrie nous fut découverte.

Nous le remercions de son enseignement, de sa gentillesse et des encouragements qu'il nous a prodigués en maintes occasions.

C'est un grand honneur qu'il nous fait en acceptant de présider notre Jury de Thèse.

Nous le prions de trouver ici l'hommage de notre profonde et respectueuse gratitude.

—

Aux Membres de Notre Jury

Monsieur le Professeur Agrégé J. GUYOTAT

Nous gardons de son enseignement une particulière impression de netteté, ses directives nous furent toujours précieuses.

Nous sommes heureux qu'il ait accepté de juger ce travail et nous le prions de recevoir nos vifs remerciements et le témoignage de notre sincère admiration.

Monsieur le Professeur Agrégé B. SCHOTT

Nous avons apprécié l'étendue de ses connaissances et la vigueur de ses exposés.

Nous le remercions de l'accueil qu'il nous a réservé et de l'honneur qu'il nous fait en voulant bien examiner notre thèse.

Monsieur le Professeur Agrégé R. BRETTE

Il nous a enseigné la thérapeutique ; sa clarté, l'étendue de ses connaissances et ses conseils en cette matière délicate nous ont été d'un grand profit. Nous tenons à l'assurer de notre respect.

—

A Monsieur le Docteur P.A. LAMBERT

Médecin des Hôpitaux Psychiâtriques

—

En nous permettant de participer activement à la "vie" de son service, tant à l'hôpital que dans son "secteur", et en nous laissant des responsabilités dans l'accomplissement de notre tâche d'interne, il nous a honoré de sa confiance.

L'occasion nous fut ainsi offerte de prendre part aux essais thérapeutiques qu'il conduit avec la rigueur et la maîtrise qui lui sont propres et auxquels il a bien voulu nous initier.

Ce travail lui doit ce qu'il a de meilleur.

Nous avons pu apprécier sa clairvoyance, la sûreté de son jugement, sa probité scientifique, l'étendue de son savoir, sa grande puissance de travail tout autant que sa cordialité jamais en défaut.

Qu'il soit assuré de notre profonde reconnaissance et veuille bien trouver ici l'expression de notre grande estime.

—

A Monsieur le Docteur P. BAILLY-SALIN
Médecin des Hôpitaux Psychiâtriques

Plus que l'étendue de ses connaissances et la richesse de sa pensée, ce qui nous a le plus frappé dans son abord, ce sont sa générosité, l'humanité de son "contact". Nous le prions d'accepter l'expression de notre estime.

A Monsieur le Docteur J.POUGETOUX
Médecin des Hôpitaux Psychiâtriques

Il nous a fait profiter de ses connaissances biologiques et médicales et nous avons apprécié la minutie de son observation clinique. Nous le remercions de la bienveillance qu'il a toujours témoignée, qu'il soit assuré des respectueux sentiments que nous lui portons.

A Monsieur le Docteur C. POUTFARY
Médecin des Hôpitaux Psychiâtriques

Sa sagesse et son expérience nous ont laissé entrevoir que la prudence et la patience étaient deux qualités intimement liées à l'art de la psychiâtrie. Qu'il veuille trouver ici les remerciements pour son amabilité à notre égard.

—

A Monsieur le Docteur P. CARRIER
Ex-Chef de Clinique à la Faculté de LYON

C'est à travers sa clairvoyance et son esprit clinique que nous avons eu nos premières relations avec un service de psychiâtrie. Il nous a montré que cette science devait être "vécue", ce dont nous sommes toujours resté pénétré. Nous ne l'en remercierons jamais assez.

A Madame GOUTTES J.
Pharmacienne à l'Hôpital Psychiâtrique
de Bassens

Qu'elle trouve ici un hommage à sa compétence, à sa gentillesse et un remerciement pour tous les conseils thérapeutiques qu'elle nous a prodigués.

A mes camarades d'Internat :

Docteur Georges MARTIN
Docteur Jean BOULANGER
Docteur Mokhtar DJEGRI
Docteur Alain DIEDERICHS
Docteur Jean VACOGNE
Docteur Monique VACOGNE
Docteur Dominique LEMONNIER
Docteur Monique LEMONNIER
Docteur Gaston CHAPOT
René GIRARD
André CAMPAGNOLLE
Giap VU-DHIN
Michel NIQUE
Claude CARRON
André MEYLAN
Ida DELFORNO

A mes camarades d'Etude :

Docteur René GUTIERREZ
Médecin-Lieutenant Michel BORDES
Médecin-Lieutenant Gérard BER
Médecin-Lieutenant Fernand ESTIBAL
Docteur Jean CHAPOT
André GUALDA.

Aux Membres du Personnel du Service
du Docteur LAMBERT à l'Hôpital
Psychiâtrique de Bassens.

Tous nous ont constamment apporté, chacun dans son domaine, une collaboration efficace dont nous mesurons la valeur.

Nous les en remercions et les assurons de notre sympathie.

—

" Du point de vue thérapeutique, quel que soit l'intérêt de ces drogues, il convient de rappeler qu'en psychiâtrie, les médicaments ne sont jamais qu'un moment du traitement d'une maladie mentale et que le traitement de fond reste la psychothérapie".

Pr. Jean DELAY.

Ces dernières années, une constatation s'est imposée à l'évidence jusqu'à ne plus être contestée par aucun psychiâtre, celle que des médicaments nouveaux, les neuroleptiques, peuvent renverser l'évolution spontanée des psychoses jusqu'à provoquer une rémission, voire dans de rares cas, une guérison.

Chapitre I

GENERALITES

HISTORIQUE

"Pour répondre aux exigences habituelles des méthodes médicales, le traitement biologique des maladies mentales devrait être spécifique et étiologique, puisque aussi bien le fond pathologique de la maladie mentale, quel que soit son dynamisme psychologique, est essentiellement organique.

Or, bien souvent encore, en psychiâtrie, le traitement n'est ni spécifique, ni même étiologique, pour deux raisons :

- on ne connaît pas l'étiologie précise de beaucoup de syndromes.
- une médication spécifique s'adressant au processus causal, à l'organe atteint, ne suffit pas toujours à guérir les troubles psychiques qui s'expriment à un niveau d'intégration plus élevé, et qui ne peuvent pas se réduire entièrement à une simple lésion d'organe ou de fonction localisée".

H. EY

Jusqu'à ces dernières années, le psychiâtre était donc placé devant un double problème : d'abord poser un diagnostic et par la suite entreprendre un traitement. Mais pour conduire sa thérapeutique, à quoi pouvait-il en référer, la cause essentielle, le primum movens de la maladie, lui étant inconnu ? Dès lors les thérapeutiques "calmantes" étaient ses seuls moyens d'action et le résultat, tant symptomatique fut-il, ne visait qu'à une chose : calmer le malade, rendre son comportement acceptable pour son entourage.

../..

Puis, lentement, des visées étiologiques furent mises à jour, entraînant comme corollaire des traitements qualifiés, abusivement, d'étiologiques : anti-infectieux, vitaminiques, hormonaux, métaboliques ... Parallèlement, des thérapeutiques non spécifiques, visant à modifier favorablement le substratum organique des psychopathies, acquirent droit de cité et furent largement prodiguées avec, comme résultat, de nombreux cas d'amélioration et même de guérison. Peut-on nier l'efficacité des traitements de choc (sismothérapie, cure de Sakel, pyrétothérapie, cardiazol ...) dont la résultante commune est une commotion psychosomatique génératrice d'un stress bienfaisant ? L'ère de la psychochirurgie vint ensuite et l'on doit admettre que les lobotomies et les lobectomies pratiquées ont apporté des améliorations et même des guérisons incontestables, mais hélas, peu nombreuses. Toutes ces thérapeutiques à visées curatrices, étaient entreprises tandis que la physiothérapie s'imposait comme une technique adjuvante, non négligeable.

Cependant, le problème restait entier. Pouvait-on affirmer que devant tel syndrome, tel traitement allait apporter une amélioration ? Par quel mécanisme intime ces processus thérapeutiques agissaient-ils ? Quel était le lieu de leur action ? Non ! Aucune réponse ne peut être apportée et seules des hypothèses furent émises, le plus souvent, reconnaissons-le, avec beaucoup de rigueur et d'ingéniosité.

Restaient alors les traitements pharmacologiques. Mais une constatation s'imposait d'emblée aux néophytes : l'arsenal thérapeutique psychiâtrique était pauvre, désespérément pauvre. Opiacés, barbituriques et toniques nerveux n'étaient que des palliatifs, dont l'action, souvent transitoire, se heurtait à un phénomène d'accoutumance de plus en plus impératif, aboutissant fréquemment à une toxicomanie, stade à partir duquel le problème se posait avec une acuité plus grande : à savoir le remplacement du toxique par un médicament. Mais quel médicament employer ? Cette question est restée longtemps sans réponse, bien que de nombreux chercheurs méritoires y aient consacré le meilleur d'eux-mêmes.

Ce n'est que vers 1945 qu'une nouvelle période s'annonça à l'horizon des problèmes psychothérapeutiques, inaugurée par l'étude

../..

des alcaloïdes des solanées, ouvrant la voie à la recherche des anti-spasmodiques atropiniques de synthèse dont l'action élective s'exerçait dans la maladie de Parkinson. Diethazine (Diparcol), isothiazine (Parsidol) et prométhazine (Phénergan) furent les précurseurs de toute une série de produits synthétiques : les phénothiazines (BOUET - FOURNEL - CHARPENTIER) et c'est à SIGWALD que revint le mérite d'utiliser, dès 1946, ces composés dans la maladie de Parkinson.

La période de balbutiement était révolue, la route était tracée, la première satisfaction apportée en 1952 par l'extraction du principe actif de la racine de Rauwolfia serpentina, et par l'isolement de la réserpine, étudiée sous le nom de serpasil, par MULLER, SCHLITTER et BEIN, PLETSCHER ayant supposé en 1956, que le médiateur de l'action de la réserpine sur le cerveau était la sérotonine. Pour la première fois dans l'histoire de la thérapeutique psychiâtrique les méthodes cliniques, pharmacodynamiques, biologiques et physiologiques étaient en accord et non seulement le lieu d'action de la drogue était précisé, mais encore son mode d'action indirect par un médiateur démontré.

"Enfin le Largactil vint !". La synthèse de la chlorpromazine en France par F. CHARPENTIER en 1950 fut une révolution dont on ne prit conscience que lorsque l'application du produit aux malades mentaux fut objectivée et réalisée. Initialement LABORIT l'avait utilisé comme potentialisateur des hypnotiques dans sa technique de l'hibernation, voie dans laquelle il fut largement suivi. Dès lors (1952) DELAY, DENIKER, HARL, GRASSET puis de nombreux auteurs dont REVOL, LAMBERT, BALVET, ACHAINTRE et coll. ont montré le parti qu'on pouvait tirer de ce seul médicament. Le stade de l'hypothèse était dépassé, des résultats concrets avaient été chiffrés, la compétition était ouverte, la pharmacologie avait gagné nom de "science" et pouvait être intégrée à l'art médical. Son extension fut rapide et considérable en raison du renouvellement constant de la synthèse des produits psychotropes dont l'efficacité tend à se préciser chaque jour. C'est ainsi que depuis 1955, le seul Comité Lyonnais de Recherches Thérapeutiques a étudié cliniquement plus d'une quarantaine de dérivés neuroleptiques différents.

../..

Il y a une dizaine d'années que l'ambiance de plus en plus "désaliénante" des hôpitaux psychiâtriques et de la thérapeutique ont eu pour effet de dissiper et de démembrer la symptomatologie la plus gênante des psychopathies, ce qui a contribué à rendre le malade plus accessible aux techniques de psychothérapie et de rééducation. On assista dès lors, à la suite de cures neuroleptiques, à des choses considérées comme impensables, même par les plus optimistes des cliniciens, à savoir : la sortie de malades internés depuis des dizaines d'années, leur réinsertion dans le milieu familial, ainsi que parfois la reprise de leur activité professionnelle. Tout ceci sous la seule réserve d'une post-cure, consistant essentiellement en un traitement régulier, et sous couvert d'une surveillance médico-sociale attentive. Bien plus, des cures ambulatoires ont dès lors permis d'éviter des hospitalisations qui, antérieurement, se seraient avérées nécessaires.

Dès lors, la face de la psychiâtrie semblait changée; mais, à l'euphorie et à l'enthousiasme des premières années, succéda une période plus réaliste : toute médaille présentant un revers, l'action sédative spéciale des psychotropes s'avéra comme devant être accompagnée d'inconvénients notoires, indifférence, apathie, inhibition motrice et rapidement, ont été mises en évidence des manifestations neuro-végétatives (hypotension, hypothermie ...) et des signes de la série extra-pyramidale. La première relation du syndrome extra-pyramidal au cours du traitement par neuroleptiques semble avoir été faite lors du symposium suisse sur la chlorpromazine en 1953, par LABHARDT exposant les complications de la "largactil-thérapie" et STAEHELIN parlant de "syndrome parkinsonoïde". STECK apporta, l'année suivante, des observations convaincantes de ce syndrome extra-pyramidal d'origine thérapeutique. Il n'est pas étonnant que les auteurs suisses aient été les premiers à observer ces manifestations neurologiques, en effet, ils furent les premiers à utiliser des doses journalières de chlorpromazine de 400 à 600 mg. A la suite de ce symposium, ces posologies furent adoptées en France et en particulier par l'Ecole Lyonnaise. C'est à la suite de ces constatations que, DELAY, DENICKER et coll. réunissant, malgré tout ce qui les séparait, les propriétés communes à la réserpine et à la chlorpromazine, proposèrent en 1955 une définition du terme "Neuroleptique".

../..

Ils se fondaient en particulier sur l'apparition de phénomènes parkinsoniens lors de l'emploi des deux produits aux doses généralement utilisées en psychiâtrie.

Leur mécanisme d'action n'est pas encore entièrement élucidé. On peut seulement dire que le lieu d'action n'est pas unique, deux points étant électivement atteints, dissociant l'action globale en une action centrale et une action périphérique, la centrale étant prépondérante. En 1954, DELL et BONVALLET montrent que les neuroleptiques suppriment les effets activateurs normalement exercés sur la substance réticulée du tronc cérébral, par l'adrénaline circulante et par des décharges sympathiques liées aux agressions, ce qui engendre une dépression continue des fonctions hypothalamiques dont le rôle est de maintenir l'état vigil, le tonus végétatif moteur et endocrinien. Cependant, BARUK, LAUNAY et BERGES (1955 - 1957) concluent leurs recherches en faveur de la possibilité d'une affinité corticale de ces drogues et retiennent comme seule valable l'action sédative généralisée avec ralentissement de l'activité.

Toutefois, rien ne prouvait que les produits utilisés à l'origine, essentiellement la chlorpromazine et la réserpine, soient les plus actifs et les mieux tolérés dans tous les cas. L'exemple de la recherche thérapeutique dans d'autres domaines (sulfamides, corticoïdes, anti-epileptiques, anti-coagulants ...) montre qu'au contraire il est souvent facile d'obtenir des composés présentant un plus grand intérêt thérapeutique que ceux qui furent isolés et utilisés au départ de la série. Les neuroleptiques n'ont pas échappé à la règle puisque dès 1955 des produits comme la méthopromazine, la prochlorpemazine ou divers alcaloïdes du rauwolfia serpentina (autres que la réserpine) étaient proposés aux essais cliniques, de même que des substances psychotropes non neuroleptiques.

Ainsi s'est trouvé posé le problème de la conduite et de la systématisation de l'expérimentation thérapeutique de ces nouveaux dérivés, dans les psychopathies. Problème nouveau puisqu'il n'avait que des rapports lointains, tant avec les traitements psychiâtriques antérieurs, qu'avec l'essai des drogues dans les autres disciplines médicales.

../..

A noter cependant que ce sujet n'est pas absolument neuf puisqu'il a déjà été abordé, d'une certaine manière, avec des recherches, anciennes, comme celles de FALLOPE au XVIème siècle sur les effets de l'opium, de MOREAU (de Tours) sur le haschich, ou récentes, comme celles de CLAUDE sur l'éthérisation, ou encore celles de DELAY sur le choc amphétaminique.

C'est donc un problème méthodologique qui s'est posé aux psychiâtres ces dernières années. Mais, si difficilement soluble qu'il soit du point de vue technique, c'est du point de vue humain qu'il apparaît comme devant poser la plus grosse difficulté. Ces drogues sont destinées à être administrées à l'homme et pour aussi brutale qu'en puisse apparaître la définition : il s'agit avant tout d'une expérience humaine. Aussi, avant de chercher à définir une technique d'expérimentation, nous nous devons de répondre à la question suivante : a-t-on le droit de procéder à cette expérimentation ?

—

LE PROBLEME ETHIQUE

" Physiologistes, biochimistes, organiciens, pharmacologues ont prospecté par le monde : alcaloïdes, hétérosides, hormones, vitamines, métabolites, anti-métabolites, etc ..., ont créé de toute pièce des produits plus actifs, plus sûrs, plus maniables que les modèles fournis par la nature ; mais ces trésors, employés sans discernement, au hasard, se révèlent peu efficaces et parfois dangereux. Cela a été le mérite des pharmacologues et des thérapeutes modernes de forger dans ces dernières années une discipline nouvelle, la pharmacologie animale et humaine, triant, parmi les innombrables corps représentés, le bon grain de l'ivraie, mettant au point pour le médecin des remèdes bien dosés, sûrs et efficaces par l'essai rationnel des médicaments".

Jean CHEYMOL
(L'expert en matière d'essai de médicaments, son rôle et les limites de son pouvoir).

../..

Cette phrase pose le problème dans toute sa complexité et sa conclusion, en ce qui concerne "l'essai rationnel des médicaments", nous montre la légitimité du but que nous poursuivons dans notre étude : dégager une technique permettant l'essai des médicaments psychotropes d'une manière aussi rationnelle que possible et s'entourant du maximum de garanties.

1. A-t-on le droit de procéder à une expérimentation humaine ?

Il est évident que chaque clinicien selon ses convictions orientera d'une façon ou d'une autre sa façon de pratiquer. Il n'y a, pour l'homme, qu'un seul vrai juge, sa conscience, et chacun agira selon la sienne. Il n'est pas dans notre intention d'entrer dans le débat, ni de conclure dans un sens quelconque, mais nous nous sommes posé ce problèm Qu'il nous soit permis d'exposer quelques considérations ainsi que l'opinion de grands expérimentateurs passés et présents.

a) A-t-on le droit de réaliser cette expérience ?

" L'expérimentation sur les êtres vivants est la condition nécessaire à la connaissance des phénomènes vivants".

CH. NICOLLE - 1953

" On a le devoir et par conséquent le droit, de pratiquer sur l'homme une expérience, toutes les fois qu'elle peut lui sauver la vie et lui procurer un avantage personnel".

CL. BERNARD
(Introduction à la médecine expérimentale, 1865)

b) Dans quelles limites ?

Le principe de la moralité médicale et chirurgicale consist à ne jamais pratiquer sur un homme une expérience qui ne pourrait que lui être nuisible à un degré quelconque, bien que le résultat put intéresser beaucoup la science, c'est-à-dire la santé des autres.

" La prescription devra être établie dans le seul intérêt du malade".

HIPPOCRATE

Il est un impératif qu'il ne faudra jamais perdre de vue : éviter la cruauté.

../..

"C'est seulement quand je pourrai dire que je peux vacciner à coup sûr, après morsure, un nombre quelconque de chiens mordus, que j'oserai passer à l'homme. Et encore, ma main tremblera car ce qui est possible sur le chien peut ne pas l'être sur l'homme. Toutefois, je n'aurai plus de scrupules scientifiques".

PASTEUR

L'homme se prêtant à l'expérimentation ne devra pas courir de risques, le code de déontologie médicale de France (1955) considérant que ....."Le respect de la vie et de la personne humaine constitue en toute circonstance le devoir primordial du médecin".

"Je considérerai la santé de mon patient comme mon premier souci".

Serment de Genève - 1948.

Ainsi, conscient de la nécessité de l'expérimentation humaine dans certaines limites, voyons quelles sont les tolérances de cette expérimentation. Elles ont été promulguées les 19 et 20 Août 1947, à l'issue du procès de Nuremberg.

2. Les dix règles de Nuremberg

L'expérimentation humaine nécessite :

a) le consentement volontaire du sujet pourvu de sa capacité légale totale, de consentir, sans contrainte d'aucune sorte, et avec connaissance détaillée de la nature et des risques de l'expérience. L'expérimentateur ne peut déléguer sa responsabilité dans ce domaine.

b) l'expérience doit être nécessaire et impossible à réaliser autrement.

c) elle doit être préparée par des expériences animales et une étude approfondie de la question à l'étude.

d) elle doit éviter toute souffrance et tout dommage non nécessaires.

e) elle ne doit pas pré-supposer la mort ou l'invalidité du sujet, sauf dans le cas d'auto-expériences.

../..

f) les risques ne doivent pas excéder la valeur efficace réelle.
g) on doit s'efforcer d'éviter tout dommage éventuel.
h) l'expérimentateur doit être qualifié.
i) le sujet doit pouvoir interrompre l'expérience.
j) l'expérimentateur doit être prêt à interrompre en cas de danger possible.

3. Cas de l'expérimentation en matière de psychotropes

Le cas de l'expérimentation humaine des substances psychotropes ne diffère pas de l'expérimentation dans les autres disciplines médicales, si ce n'est par le problème du consentement édicté dans la première règle de Nuremberg. Cette règle élimine, en effet, les aliénés. Dès lors, nous nous trouvons devant un problème insoluble, car chez quelle sorte de malades autre que les aliénés peut-on tester l'activité d'un produit actif dans le domaine des psychopathies ? Doit-on délibérément abandonner la recherche thérapeutique en matière de psychiâtrie ? Doit-on se résoudre à ne rien tenter pour soulager les malades mentaux ? Qu'il nous soit permis de répondre, non ! Mais étant conscients de nous exposer à des critiques sévères, nous allons nous efforcer de justifier notre attitude.

"La médecine a trois impératifs :
1 - guérir le malade,
2 - empêcher l'apparition de la maladie,
3 - faire progresser les connaissances médicales, de façon à permettre les deux premiers".

Pr. Mc. CANCE - Cambridge.

Ainsi devrait-on sacrifier un des impératifs de la médecine et empêcher la progression des deux autres, dans tout un domaine de la science médicale ? Nous ne le croyons pas !

La transmission à l'animal des maladies humaines a permis d'en comprendre le mécanisme et de préparer des traitements curatifs et préventifs. Dans les maladies mentales, en l'état actuel des choses, cette transmission est impossible, tout au plus peut-on provoquer des névroses expérimentales et des syndromes confuso-hallucinatoires par l'emploi de dysleptiques.

../..

Dans l'exemple de la schizophrenie, la thérapeutique correspondante ne pourra être mise au point que sur l'homme devenu "animal nécessaire" ; le problème du consentement semble en outre, être un faux problème. Doit-on considérer ce consentement comme admis implicitement, ou doit-il être exprimé nettement ? A l'idée des désagréments pouvant survenir à propos de l'essai d'un produit, les malades risquent de changer de comportement, ce qui est susceptible de fausser l'expérience dès le début. Et bien souvent, que vaut ce consentement ? L'Institut National de la santé américain recommande de ne fournir au sujet que des explications adaptées à sa compréhension, ce qui implique que les sujets frustes n'auront pour apporter leur consentement que peu de données valables et il ne peut consentir ni à ce qui lui est affirmé, ni à ce qui lui est proposé. Il est donc bien rare que le malade puisse apprécier le risque couru, pas plus que la portée de son consentement. Alors, pourquoi exigerait-on, en matière d'éthique, des médecins psychiâtres, ce qui n'est pratiquement jamais réalisé d'une manière satisfaisante dans les autres disciplines médicales, et pourquoi aboutirait-on ainsi à une stagnation des connaissances psychopharmacologiques ?

> "Sur le plan moral, ce consentement ne peut nous donner aucune assurance et aucune garantie car il ne peut presque jamais prétendre être libre et éclairé".
>
> L. PORTES

Il serait souhaitable, en matière de psychotropes, dans les cas où le malade est inapte à donner son consentement, que l'autorisation de l'essai puisse être demandée à ses proches (parents, conjoints) et même à son médecin traitant.

Nous avons ébauché l'étude du problème de l'expérimentation clinique des psychotropes dans sa composante éthique; nous nous rendons à l'évidence, ces essais se font d'une manière fructueuse pour la science, donc pour les hommes. Sont-ils pleinement licites ? Nous ne prendrons pas position d'une manière affirmative, mais nous les considérerons comme nécessaires et nous constaterons avec CH. NICOLLE que ...

../..

"La conscience humaine, les lois, l'humanité, la conscience des médecins, condamnent l'expérimentation sur l'homme mais ... elle s'est toujours faite, se fait et se fera parce qu'elle est indispensable au progrès de la science médicale pour le plus grand bien de l'humanité".

Nous l'avons dit, il n'y a pour l'homme qu'un seul vrai juge, sa conscience. Or, bien souvent, l'expérimentateur n'est pas seul en face de sa conscience, surtout lorsqu'il travaille en étroite collaboration, dans un service hospitalier, avec du personnel sous ses ordres et plus encore lorsqu'il peut accéder à un travail d'équipe avec contrôle collectif où il pourra être utile de prouver la franchise absolue des résultats obtenus.

POSITION DU PROBLEME

C'est donc une technique, une méthode et même une méthodologie de la recherche thérapeutique qu'il conviendrait d'établir, mais cela est-il possible après seulement moins de dix années de maniement, le plus souvent empirique, de ces produits. Les techniques employées au cours des essais ont été aussi diverses que les médicaments proposés au clinicien. Il semble difficile de dégager les règles absolues d'une conduite type qui assurera avec certitude une réponse valable sur la plus ou moins grande efficacité d'un produit psychotrope dans les différents syndromes psychiâtriques. Du moins est-il permis de constater que cette recherche existe et qu'une codification même approchée et incomplète ou à défaut, une mise en forme de notre démarche en pareil cas se révèle nécessaire.

Avant d'essayer de dégager des règles générales, nous voudrions en quelques mots envisager, simultanément, les difficultés auxquelles nous nous heurtons et les buts que nous nous proposons d'atteindre.

../..

L'expérimentation clinique, en matière de psychiâtrie, met en présence trois partis : le malade, le médicament et le médecin, le tout évoluant dans un certain milieu. Il en est de même pour les autres disciplines médicales, mais dans ce cas précis au moins, deux des partis sont particuliers. D'abord le malade, dont il conviendra de définir la maladie, puis le médecin qui devra juger d'une manière purement objective, laquelle sera souvent empreinte d'une certaine subjectivité. Il conviendra, en outre, de ne pas négliger le milieu dans lequel se déroulera l'essai, ce milieu étant essentiellement mouvant et subissant des modifications permanentes pendant tout le temps de l'expérience.

1. Le médicament

Les produits dont nous disposons actuellement son imparfaits. Certes, ils permettent de modifier ou plus exactement de suspendre ou de réduire les troubles psychiques des psychoses. Mais tous sont entachés d'effets secondaires gênants dont on peut espérer qu'ils disparaîtront par l'avènement de produits nouveaux mieux conçus, ou par l'utilisation de drogues correctrices appropriées. De plus, pour aussi efficaces qu'ils soient, ces médicaments n'en nécessitent pas moins des prises régulières qui sont un handicap à leur emploi. On remarquera cependant que malgré l'interruption du traitement, dans un petit nombre de cas, les troubles ne réapparaissent pas ou ne réapparaissent que très tardivement (MAUREL). Il faut donc admettre que le médicament donné à des doses suffisantes pendant un certain temps peut avoir une action curatrice propre et, quoique ces cas soient exceptionnels, ils n'en constituent pas moins pour l'avenir un espoir de découvrir des substances dont l'action sera plus durable et plus profonde.

Il est également indispensable de constater que les syndromes psychiâtriques, même lorsqu'ils appartiennent à la même entité clinique, ne sont aucunement univoques entre eux, dans leur pathogénie et s'il est des troubles qui cèdent de manière identique sous l'effet de plusieurs produits, il en est d'autres qui régressent plus facilement sous l'action d'un seul. Cette constatation nous permet d'entrevoir la possibilité du choix du médicament en fonction de la symptomatologie clinique.

../..

2. Le malade

La difficulté s'accroît lorsque l'on envisage l'individu atteint de troubles psychiques et traité par un médicament. Il n'est pas impossible qu'un produit qui avait agi chez un malade M dans un syndrome donné, n'ait aucune action lorsqu'il est administré à un malade N présentant un syndrome en apparence identique à celui du malade M. Il apparaît donc douteux de lier l'activité plus au trouble mental qu'à l'individu en tant que structure psychique, biologique, typologique, sociologique, etc ... Il n'est naturellement pas dans notre idée d'opposer psychose et individualité ; au contraire, il y a bien longtemps que l'on a constaté des analogies qui ont été codifiées par les psychiâtres classiques. Il faut cependant reconnaître que nous n'avons pas à notre disposition une théorie générale de la formation du syndrome psychotique qui tienne compte de l'individu somatique et psychique. Il n'existe que des études partielles, neurologiques, psychopharmacologiques ou psychogénétiques et l'intérêt de la recherche thérapeutique sera là également, pour fournir ses propres éléments à une confrontation générale. A titre d'exemple, nous avions souhaité, il y a un instant, que les manifestations secondaires des médicaments puissent être effacées, mais à l'heure actuelle, rien ne permet de prévoir qu'un médicament puisse être actif dans certaines psychoses, sans présenter d'une façon concomitente (et peut-être indispensable), des effets neurologiques parasités. Certains auteurs anglo-saxons ne vont-ils pas jusqu'à prétendre que l'action anti-psychotique des neuroleptiques pipérazines ne se manifeste qu'à compter du moment où l'effet parkinsonisant s'est exercé au maximum, l'amélioration devenant la plus perceptible que lors de la phase de "déparkinsonisation". Notre expérience personnelle nous a permis d'observer des améliorations sans manifestations extra-pyramidales et à l'inverse, des troubles parkinsoniens importants, voire même des crises excito-motrices sans aucune rémission psychotique. En aucun cas, il ne nous a été possible d'affirmer que la diminution des signes pathologiques se faisait parallèlement à une augmentation des troubles neurologiques, ces deux courbes ne se disposant jamais en miroir.

../..

De plus, on sait que ces effets neurologiques parasites se manifestent à des degrés très variables d'un individu à l'autre, et l'expression vis-à-vis de certains hospitalisés "malade sensible aux neuroleptiques" est couramment employée dans le service même par le personnel infirmier.

3. Le milieu

Une étude qui n'envisagerait que les trois partis en présence, en négligeant le milieu dans lequel évolue le malade et observe le médecin, serait incomplète, car elle considérerait les éléments isolés d'une manière artificielle, alors qu'ils forment un tout homogène. Il existe entre le malade et le milieu des interactions dans les deux sens. L'amélioration du malade influence son entourage et celui-ci modifie à son tour le premier. Les exemples sont nombreux et de constatation trop courante, pour que nous nous y arrêtions. Citons seulement ceux présents à notre mémoire et récents. Tel déséquilibré psychique ayant un comportement exécrable avec l'équipe d'infirmiers du matin, s'avère comme étant très doux dès que la relève par l'équipe de l'après-midi est effectuée. Une hospitalisée, pour accès maniaque, venait d'être stabilisée par les neuroleptiques lorsque l'annonce du mariage de sa fille a provoqué une rechute spectaculaire. Telle autre caractérielle, en traitement par la prochlorpemazine, qui voyait s'installer une amélioration rapide et la reprise d'un comportement sub-normal, a rechuté à l'occasion de son transfert de la salle des entrantes au dortoir des stabilisées, transfert qui avait lui-même été dicté par l'amélioration de la malade. Tout aussi évidents sont les cas de rechute lorsqu'un "ami-d'hospitalisation" sort, perturbant ainsi le milieu habituel.

Ainsi, lors d'une expérimentation, pourra-t-on affirmer que les conditions du milieu sont restées tout au long identiques à elles-mêmes ? Les moindres changements seront susceptibles de fausser les résultats et on devra en tenir compte lors de leur prise en considération. Qui, plus est, les résultats acquis seront également susceptibles de fausser les observations.

../..

En effet, à supposer qu'un malade en cours d'essai soit suffisamment amélioré, devra-t-on lui refuser le bénéfice d'un élargissement de ses relations sociales ou d'un début d'ergothérapie, facteurs contribuant à changer les conditions du milieu ?

4. L'observateur

Il fait également parti du milieu et il est un des éléments importants à considérer. MASSERMAN, parlant de l'expérimentation sur des animaux névrosés, constate que l'homme de laboratoire intervient pour une partie dans l'aggravation ou au contraire dans l'amélioration de ces névroses expérimentales. Qu'en est-il alors de l'homme ? Il n'est pas douteux que certaines publications portent en elles l'empreinte d'une appréciation affective qui peut aller jusqu'à l'enthousiasme ou confiner au pessimisme du sceptique.

Des recommandations ont été données qui palient dans une certaine mesure à cette difficulté. Dans un domaine (la psychiâtrie) où l'intersubjectivité est à la base de l'appréciation clinique des résultats, on a pu préconiser que le médecin ait acquis une certaine connaissance et un certain contrôle de ses propres réactions, pour apprécier avec plus d'objectivité les conséquences psychologiques des essais qu'il poursuit. Il a également été proposé au médecin d'essayer sur lui-même les thérapeutiques soumises à l'expérimentation (KLINE, DEMBER, etc ...).

Toutes ces généralités nous font pénétrer dans le fond du problème de l'expérimentation des substances psychotropes et nous laissent entrevoir ses multiples difficultés. Toutefois, il est à remarquer que les essais cliniques se posent, dans le temps, d'une façon plus simple qui n'implique pas de contradiction avec les termes précédents. Il faut d'abord faire des essais de tolérance et d'activité, puis ensuite affirmer ces essais pour obtenir une certitude si possible chiffrée et relative (à d'autres produits par exemple).

Chapitre II

BUTS ET PRINCIPES DE L'ESSAI THERAPEUTIQUE

Nous allons tenter de définir une méthode qui permette de dégager des indications valables, à portée pratique, sur les qualités d'un produit nouveau dont on ne sait rien de son action sur l'homme, les indications données par l'étude pharmacologique et l'expérimentation sur l'animal nous apportant seulement des données sur la toxicité, la tolérance et la marge thérapeutique éventuelle du produit. Cependant, si une thérapeutique nouvelle s'affirme parfois d'emblée par une réussite spectaculaire - (tel a été le cas de la streptomycine dans la méningite tuberculeuse) - point ne sera besoin de recourir à une expérimentation minutieuse et de longue durée ; dans la plupart des cas et surtout en ce qui concerne les psychotropes, les résultats ne témoignent que d'une efficacité modérée et souvent douteuse. Aussi l'expérimentation devra-t-elle s'entourer de toutes les garanties possibles pour pouvoir conclure d'une manière scientifique et objective.

ETABLISSEMENT DU SYNDROME THERAPEUTIQUE DU PRODUIT A L'ETUDE

L'utilisation thérapeutique d'un produit est faite dans le seul but de mettre en évidence ses effets curateurs et si, dans certains cas, des actions curatrices sont seules enregistrées, dans la majorité des autres, aux effets recherchés, viennent s'ajouter une série de modifications propres au produit. C'est l'ensemble des propriétés de la drogue que nous désignerons sous le nom de syndrome thérapeutique.

1. Qu'est-ce que le syndrome thérapeutique ?

De même qu'il existe des maladies engendrées par des éléments extérieurs, (le saturnisme en est un exemple), il existe des "maladies thérapeutiques" que l'on peut décrire avec leurs périodes différentes.

../..

C'est ainsi qu'avec la chlorpromazine, la période de début est faite de somnolence ; à la période d'état se développe souvent un état parkinsonien, des complications mineures telles que hypotension et obésité ou graves telles que agranulocytose ou atteintes hépatiques vont pouvoir apparaître. L'évolution régressive de cette "maladie" sera obtenue soit par arrêt du médicament soit par des correcteurs. Ce sont ces "maladies" que nous appelerons "syndromes thérapeutiques" et que nous allons tenter de définir.

1/ C'est l'ensemble des modifications engendrées par la drogue tant sur le plan mental que somatique et biologique

a) sur le plan mental :

Somnolence, insomnie, catalepsie, asthénie, excitation, sédation, production d'hallucinations, induction d'une confusion mentale, effet euphorisant, effet tranquillisant, etc ...

b) sur le plan somatique :

Action sur les différents appareils de l'Organisme. Sur l'appareil cardio-vasculaire (modifications de la tension et du pouls), sur l'appareil digestif (constipation ou diarrhée, ictère, ulcère d'estomac ...), sur l'appareil excréteur (cystite, anurie, polyurie, sudation ...), sur les métabolismes (obésité, perte pondérale...), etc ..., sur le système nerveux (parkinson, modification de la réflexie, ptosis, mydriase ...), etc ...

c) sur le plan biologique :

Augmentation de l'urée, modification de la formule sanguine, de la glycémie, des tests hépatiques, apparition d'une albuminurie, d'une glycosurie, présence de pigments biliaires dans l'urine, etc ...

2/ C'est encore l'ensemble des modifications provoquées sur l'évolution des troubles psychopathiques tant sur le cours des troubles psychiques, des troubles du comportement, des relations avec autrui pour un individu malade donné, qu'éventuellement sur le comportement d'un groupe si le groupe est traité dans son ensemble.

../..

a) Evolution des troubles psychiques :

Rémission totale ou partielle, accentuation des troubles, inversion d'humeur, renforcement transitoire puis sédation, etc ..

b) Modifications du comportement objectif :

Changement de la mimique, modifications de la tenue vestimentaire, des soins corporels, des conduites alimentaires, logorrhée ou mutisme, fugues, impulsions, etc ..

c) Modifications des relations avec autrui :

Docilité, familiarité, suggestibilité, réticence, opposition, indifférence ... Cette appréciation est subjective d'où possibilité de jugement au cours de psychothérapie, de production de rêve; il sera encore possible de faire une expérimentation de l'agressivité.

Ces diverses activités seront étudiées minutieusement afin de pouvoir déterminer une "action" psychiâtrique de la drogue, les modifications pouvant bien entendu avoir lieu dans le sens d'une rémission ou d'une exacerbation. Ayant posé et défini le but de l'expérimentation, nous allons essayer d'entrevoir la manière de l'étudier.

2. Comment étudier le syndrome thérapeutique ?

1/ L'étude des données de laboratoire va nous fournir une première indication.

Ce seront les renseignements apportés par le pharmacologue et le biologiste qui orienteront nos recherches.

a) Le plus souvent, les données pharmacologiques seront confirmées par l'étude clinique :

Nous évoquerons deux exemples tirés de notre expérience dans notre service.

- le 2028 MD est un produit dont on savait qu'une dose de 2 mg par kilo chez le rat provoque une sédation marquée apparaissant 15 minutes après l'injection et durant 12 heures, et que la dose de 10 mg par kilo provoque le même résultat avec une latence moindre et une intensité plus marquée, ce qui nous

../..

a incité à l'utiliser dans les états d'agitation extrême. De fait, le 2028 MD a été usité en injections intra-musculaires dans les cas d'accès maniaque et le passage à la voie intra-veineuse a permis de déterminer chez ces malades un sommeil quasi-immédiat avec sédation de l'accès entretenue par la voie intra-musculaire associée aux comprimés, la cure ambulatoire se résumant à la voie orale. Ce produit, encore à l'étude, tend à s'avérer comme une médication très intéressante de l'agitation maniaque.

- l'OM 518 est une drogue dont on savait qu'une dose relativement faible, 10 mg par kilo, réduit l'activité motrice de la souris et qu'une dose de 400 mg par kilo fait demeurer l'animal immobile mais sans effet hypnotique. Cet effet, joint à une action relaxatrice de la fibre striée, a orienté l'essai vers les indications des tranquillisants Effectivement, ce produit a été essayé avec succès dans des cas de névroses-phobiques et dans les syndromes psychiâtriques ayant pour composantes l'inquiétude et l'anxiété.

Cependant, il ne faudra pas considérer ces données de laboratoires comme certaines mais comme étant présumées. Ces renseignements pharmacologiques permettent d'orienter les recherches dès le départ mais ne dispensent pas, par la suite, d'utiliser le produit dans d'autres indications. C'est une liaison permanente entre le clinicien et le pharmacologue qui permettra la poursuite de l'essai dans les meilleurs conditions de réussite possibles.

b) Il est en effet des cas où la clinique est venue infirmer les données du laboratoire

- L'étude pharmacologique du R 04 - 0403 (Taractan) qui avait été donnée par HEROLD, CAHN et GEORGES, indiquait que le produit était "dépourvu d'action hypnotique même à la dose avancée de 50 mg/kg" et l'on notait pour des doses de 2 à 5 mg/kg l'apparition de symptômes évoquant un syndrome extra-pyramidal (fixation des

../..

attitudes, refus, catatonus de la queue, tremblement). Or, l'étude clinique a montré, dès le départ, qu'il s'agissait d'un produit donnant de la somnolence, favorisant le sommeil (à un degré moindre cependant que la chlorpromazine) et que les manifestations parkinsonniennes étaient, au contraire, ou absentes ou très réduites. L'étude pharmacologique indiquait également que "très voisin des phénothiazines, le R 04 - 0403 est un neuroleptique dont le mécanisme d'action tient à la fois des dérivés de la phénothiazine et de la réserpine" ; or, ce produit semble moins actif dans les troubles généralement traités par les neuroleptiques classiques, mais possède une bonne indication dans certains états dépressifs.

Dans le cas de ce produit, l'étude clinique pouvait permettre d'infirmer rapidement les premières données de laboratoire et peut-être de reprendre celles-ci sur des bases nouvelles. La découverte ultérieure de l'activité du produit dans les états dépressifs, permettait également d'entreprendre l'étude au laboratoire, comparativement à celle d'autres produits anti-dépressifs. En d'autres termes, l'essai d'un produit ne donne pas seulement des indications sur la valeur en clinique, mais fait partie des coordonnées d'une recherche élargie.

- Parmi les tests mis au point au laboratoire, pour essayer d'identifier les produits neuroleptiques, l'effet anti-apomorphine a été considéré comme l'un des indicateurs de l'activité "anti-psychotique", d'autant plus que cet effet anti-apomorphine va souvent de pair avec l'effet cataleptisant chez l'animal et l'action parkinsonisante chez l'homme. Cette hypothèse avait été admise par FREDMAN et GIARMAN en 1956. En 1959, le 9.260 RP, doué pratiquement des seules propriétés anti-apomorphine, fut synthétisé et étudié sur le plan pharmacologique par Mme COURVOISIER. Il devait se révéler, lors des essais cliniques, comme totalement inactif dans les psychoses ce qui élimine l'hypothèse avancée d'une liaison entre activité anti-apomorphine et activité psychiâtrique d'un produit phénothiazique

../..

- Il convient également de rappeler à titre d'exemple les circonstances de la découverte de la première phénothiazine. La prométhazine (Phénergan) est un dérivé phénothiazique à propriétés anti-histaminiques dont on avait remarqué qu'il provoquait souvent la somnolence chez l'homme. C'est en cherchant à exalter ces propriétés sédatives par des modifications de la formule chimique, que le laboratoire mit à jour un nouveau composé phénothiazique : la chlorpromazine. Ici encore apparaît combien est fructueuse la collaboration constante médecin - pharmacologue.

Cependant, il peut n'y avoir aucune communauté clinique et thérapeutique entre les données de laboratoires et le syndrome psychiâtrique traité. C'est la raison pour laquelle l'observation clinique la plus minutieuse est indispensable afin de répondre aux innombrables questions posées par les résultats obtenus après les premières expérimentations.

2/ L'observation clinique minutieuse complétera l'étude des données de laboratoire

a) Qu'il nous soit permis de reprendre le tableau résumant la classification des principaux neuroleptiques utilisés en France : (page 23).

Cette classification développée par LAMBERT, PERRIN et coll. 1958 - COURVOISIER, et LAMBERT, 1959 - LAMBERT, MAUREL et PERRIN, 1959 - LAMBERT et REVOL, 1960 - a pour objet de présenter une vue comparative des neuroleptiques. Ces neuroleptiques sont présentés en fonction :

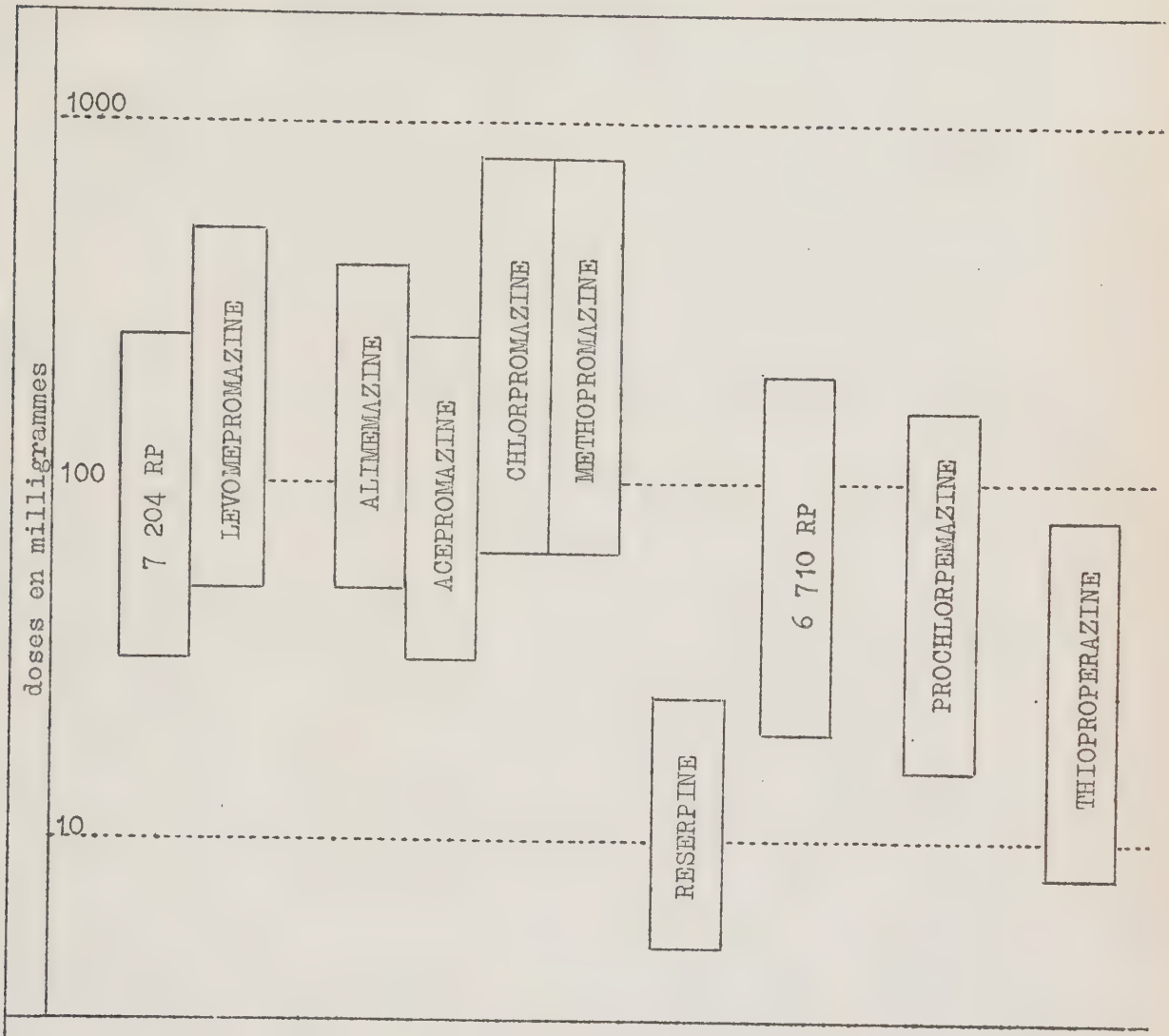
- de leurs propriétés cliniques
  - efficacité thérapeutique
  - effets secondaires : syndromes extra-pyramidaux surtout.
- de leurs propriétés pharmacologiques.

b) La comparaison des syndromes thérapeutiques de deux produits les plus éloignés dans la classification nous montre immédiatement ce qui sépare les composés dits de droite et ceux dits de gauche bien que parfois leurs formules chimiques soient très voisines.

../..

TABLEAU I

CLASSIFICATION DES PRINCIPAUX NEUROLEPTIQUES UTILISES EN FRANCE



Remarques :

1/ les doses sont indiquées selon une échelle logarithmique

2/ chaque produit occupe en hauteur une étendue qui correspond aux doses maximum et minimum généralement prescrites en psychiâtrie

3/ avec la chlorpromazine sont groupés des produits qui n'en diffèrent pas sensiblement.

TABLE U II

PRINCIPALES CARACTERISTIQUES OPPOSEES
DES DEUX TYPES DE NEUROLEPTIQUES

TYPE LEVOMEPROMAZINE (et dérivés situés à gauche)	TYPE PROCHLORPEMAZINE (et dérivés situés à droite)
1/ INDICATIONS THERAPEUTIQUES PREFERENTIELLES	
anxiété	syndromes schizophréniques
agitation	syndromes maniaques
certains syndromes mélancoliques et dépressifs	syndromes hallucinatoires auditifs
2/ EFFETS SECONDAIRES	
somnolence	peu de somnolence
asthénie	
hypotension	peu d'hypotension
pas de crises excito-motrices	crises excito-motrices fréquentes
parkinson thérapeutique	parkinson thérapeutique
peu fréquent	très fréquent
peu marqué	très marqué
long à apparaître	apparaissant rapidement
réflectivité ostéo-tendineuse affaiblie	réflectivité ostéo-tendineuse accrue
3/ AUTRES CARACTERISTIQUES CLINIQUES	
cures longues	cures courtes ou discontinues
prise d'embonpoint	pas d'embonpoint
galactorrhées moins fréquentes	galactorrhées plus fréquentes
bonne action apaisante dans les psychoses expérimentales (au LSD 25 ou à la mescaline)	peu d'action dans les psychoses expérimentales
action antialgique	action intéressante dans les chorées
4/ CARACTERISTIQUES PHARMACOLOGIQUES ESSENTIELLES	
action sédative centrale	action cataleptisante
cinétique d'action courte	cinétique d'action longue
5/ CARACTERISTIQUES CHIMIQUES	
chaîne latérale aliphatique ramifiée (éventuellement forme lévogyre).	chaîne latérale aliphatique à noyau pipérazinyle terminal.

Nous prendrons pour exemple le tableau de la page 24. On conçoit toute la portée pratique pour l'expérimentateur de la connaissance d'un tel tableau. La constatation dans l'activité d'un produit G inconnu, de propriétés telles que : somnolence, asthénie, parkinson thérapeutique peu marqué et long à apparaître, orientera rapidement l'utilisateur vers les indications comportant des composantes dépressives et mélancoliques. Inversement, un produit D sera utilisé dans les syndromes schizophréniques, maniaques et hallucinatoires, lorsque l'on aura constaté la production de crises excito-motrices, de parkinson thérapeutique fréquent et marqué, d'apparition rapide.

C'est dire la portée pratique d'une observation clinique minutieuse lors de l'essai des psychotropes, même en ce qui concerne les signes non psychiâtriques de l'observation. Ici encore, on se rend compte de l'immense portée pratique de la détermination du syndrome thérapeutique d'une drogue. A nouveau, nous insisterons sur l'attention qu'il conviendra d'apporter à sa détermination d'autant que la découverte de ses divers éléments ne laisse pas d'être quelquefois étonnante, déroutante ou encore bien souvent mécomprise selon une explication rationnelle. Ainsi :

- Pourquoi les phénothiazines pipérazinées agissent-elles mieux dans la schizophrénie ?
- Comment les effets anti-dépressifs de l'imipramine furent-ils découverts ?
- Pourquoi un sédatif psychique peut-il être anti-prurugineux, hypotenseur ou anti-tussif ?
- Par quel mécanisme les neuroleptiques ont-ils une action souvent déterminante sur les algies (SIGWALD) ou sur les chorées (SCHOTT) ?

Nous n'insisterons pas davantage sur la portée de l'observation clinique pour l'instant ; nous y reviendrons mais signalons déjà qu'elle doit permettre de définir un syndrome thérapeutique aussi précis et complet que possible, le plus souvent découlant des propriétés pharmacologiques du produit et permettant de mettre en évidence certains phénomènes secondaires.

../..

3/ Dans cette étude, l'expérimentateur sera aidé par différentes qualités de sa personnalité et de sa culture

a) Il devra avoir une connaissance minutieuse de la symptomatologie psychiâtrique.

Il devra en posséder les moindres détails, les drogues pouvant, tout au long de leur administration, provoquer l'apparition de symptomes inhabituels dans les syndromes considérés ou au contraire engendrer la disparition de syndromes coutumiers qui seraient apparus sans l'application du produit. Il conviendra de faire la part, au cours de l'essai, des modifications dues à la thérapeutique et des troubles relevant de la psychopathie. Tel est le cas des états confusionnels "obtenus" avec parfois un appoint hallucinatoire par certains anti-dépressifs (7.204 RP. Imipramine) dans des syndromes ne comportant pas habituellement un telle symptomatologie.

Il est bon aussi de savoir si un trouble mental va être suspendu par un nouveau médicament et pour cela de savoir juger du trouble avant et après le traitement. C'est ainsi que l'action de la prochlorpémazine sur les troubles caractériels des épileptiques signalée par BONNET n'avait pas été entrevue par d'autres avant lui.

b) La culture médicale en général, de l'expérimentateur devra également être très étendue

Ses connaissances en somato-pathologie devront égaler ses connaissances en matière de psychiâtrie, afin de pouvoir distinguer, dans l'état somatique, après administration de produits nouveaux, les modifications imputables à la drogue utilisée. Les exemples ne manquent pas mais nous citerons surtout celui des accidents de surdosage du tofranil à type de délirium tremens qui ont été méconnus au début et ont égaré beaucoup de cliniciens.

Dans une moindre mesure, signalons les troubles somatiques engendrés par l'administration prolongée de certaines phénothiazines, et dont il convient de ne pas ignorer la symptomatologie.

. . .

La considération de ces altérations entraine, en outre, une lutte contre les manifestations indésirables de ces produits qui, selon les cas, sera la prescription de vitamines (B surtout), d'anti-parkinsoniens, de cardiotoniques, d'anti-coagulants, d'hépatorégénérateurs et même de médications dermatologiques (Riboflavine en cas de perlèche et Flavoquine contre les phénomènes de photosensibilisation).

C'est dire que le psychiâtre chargé de l'expérimentation devra se doubler d'un excellent médecin généraliste.

c) Mais des connaissances scientifiques solides ne seront pas encore suffisantes pour effectuer des essais et en cette matière ce qui contribuera "in fine", à faire un expérimentateur de qualité, c'est l'expérience.

Ce fait est trop évident pour que nous nous y arrêtions. Peut-on concevoir logiquement un clinicien administrant de la thiopropérazine sans connaître le traitement des crises dyskinétiques ? Peut-il ignorer les risques de conduites suicidaires engendrées par le traitement à l'Imipramine dans les premiers jours du traitement ? Ceci est inconcevable, car ces mêmes risques sont susceptibles de se reproduire avec des corps voisins. L'expérience lui aura en outre, apporté une connaissance minutieuse des syndromes thérapeutiques proches de celui étudié et l'on se doit dès maintenant de considérer qu'il existe non seulement un syndrome chlorpromazine ou thiopropérazine, mais également un syndrome phénothiazine, DELAY et coll. ayant en outre décrit un syndrome neuroleptique. Même les manifestations des plus récents produits comportent une classification en syndrome, qu'il s'agisse de l'halopéridol ou de la stellazine.

Il n'est donc pas exagéré de penser que l'expérimentateur doive posséder, outre une connaissance approfondie de la symptomatologie psychiâtrique, doublée d'un sens clinique aiguisé, une expérience approfondie de la manipulation des produits psychotropes, ainsi que des données sérieuses en matière de biologie, biochimie, pharmacologie et toxicologie. C'est dire la somme de "science" et de "qualités" que devra rassembler le clinicien chargé de l'essai. Ceci est évident et pourtant l'expérimentation est encore quelquefois laissée, dans de trop larges limites, aux soins de collaborateurs jeunes et inexpérimentés.

../..

METHODE D'ETUDES DES EFFETS THERAPEUTIQUES ET DU SYNDROME THERAPEUTIQUE d'UN MEDICAMENT

L'expérimentateur devra avoir à sa disposition un ensemble de moyens qui le conduiront au but recherché par :

- l'observation clinique, voire phénoménologique et psychanalytique.
- le regroupement des observations cliniques.
- l'étude testologique comparée avec deux groupes traités par des produits actifs et des placébos (ou produits de référence).
- l'étude statistique comparée.

1. L'observation clinique

Devant la complexité et la multitude d'aspects des "situations psychiâtriques", il y a toujours une tentation légitime visant à intégrer les constatations cliniques dans des cadres généraux. Des tentatives plus ou moins fructueuses ont souvent été faites dans ce sens. On trouve encore dans l'hôpital où nous exerçons, de vieilles feuilles d'observations où était prévu ce que devait comporter une observation complète. Ces feuillets, tant à l'usage de l'interne que des familles, étaient d'ailleurs très bien conçus, constituant un honneur pour les médecins qui les ont rédigés, mais ils tendent à disparaître car le bénéfice qui en a été tiré s'est toujours révélé minime. La maladie psychiâtrique ne peut se mettre en chiffres, s'intégrer dans des grilles, ni se découper en tranches. C'est un tout variable selon chaque cas considéré, selon chaque "personne", selon chaque condition sociale, le tout évoluant selon les conditions de milieu extérieur.

Il apparaît cependant comme utile de tenter une unification des constatations psychiâtriques, mais il s'avère tout de suite comme dangereux de trop demander à ces observations qui sont faites à un moment donné et qui apportent, certes, une vue d'ensemble de la psychopathie d'une manière purement statique et d'où toute composante cinétique est presque invariablement exclue. L'observation clinique, prise à un instant donné, s'apparente étroitement à une photographie très bien centrée, très nette et lumineuse, mais hélas privée de mouvement.

../..

Ce que nous souhaitons, c'est le déroulement cinématographique des faits pathologiques, avec, en plus, la possibilité d'arrêter ce déroulement au moment où nous le désirons. En matière d'expérimentation clinique, il nous semble souhaitable de remplacer l'observation classique (et combien rentable) par plusieurs observations successives, conçues de manière concise et chaque fois différente, nous permettant, par leur superposition, de suivre l'évolution de la psychopathie grâce à des études comparatives. Car ce qui est vrai pour la psychiatrie clinique, ne l'est pas pour l'expérimentation psychiatrique ; l'établissement du syndrome thérapeutique résulte de l'expérimentation et ne saurait être établi a priori. Donc toute feuille d'examen pré-établie ou trop complète risque d'être lourde si elle est étendue, et, à l'inverse, insuffisante si elle est trop courte. Ceci ne veut pas dire qu'après une expérimentation préalable étendue, il ne soit pas possible d'établir des observations types assez orientables, ne serait-ce que pour une étude statistique.

Nous désignerons donc sous le nom d'observation préliminaire (en matière d'expérimentation uniquement) la première des feuilles remplie et ceci avant le début de l'essai. Il est évident, nous le répétons, qu'un questionnaire trop précis, auquel nous pourrions répondre valablement, ne donnerait que l'illusion d'un travail scientifique ; or, il vaut mieux savoir que l'on ne sait pas que d'avoir l'illusion de savoir. Nous nous en tiendrons donc aux données sûres, nous contentant d'approximations sur des orientations générales. Ce qui est recommandable dans les feuilles d'observations préliminaires, ce sont des "rails", pour guider l'observateur, mais ces "rails" ne devront pas se transformer en "cages" risquant de l'emprisonner, ce dernier pouvant et devant toujours avoir toute latitude d'inscrire et de développer les constatations utiles.

1/ Il faudra toujours définir :

- la durée de l'évolution
- le type d'évolution : continue, périodique ...
- la mention du niveau intellectuel
- la manière dont le malade a réagi aux thérapeutiques instituées antérieurement et la durée de la rémission dans les cas favorables.

../..

2/ On tentera de dégager une physionomie générale du malade dans la période précédant l'essai .rôle d'une observation préliminaire de quelques jours qui comportera :

- une description classique : sorte de certificat de vingt-quatre heures amélioré, dans lequel on insistera sur quelques symptomes à large signification (activité ou passivité, opposition ou coopération, apathie ou agressivité, insomnie, y a-t-il ou non conscience des troubles morbides, ...)
- une relation détaillée du comportement
  - ◊ intégration sociale antérieure
  - ◊ participation aux activités collectives
  - ◊ comportement dans sa famille
  - ◊ attitude vis-à-vis de la situation hospitalière ...

D'ailleurs, il importe de se dire qu'en tout état de cause, l'activité d'un médicament se révèle progressivement par la constatation d'une répétion d'effets bénéfiques dans des cas qui s'apparentent et aussi dans l'étude des résultats privilégiés.

Cette observation préliminaire complète sera schématisée de la façon suivante :

NOM, Prénom .....
Age ..... Poids .....
Profession .....

Niveau mental

1) psycho-diagnostic
2) somato-diagnostic
3) bio-diagnostic
4) socio-diagnostic
5) évolution de l'état psychique sous thérapeutique.
   Traitements institués antérieurement, leur durée.
   Modifications constatées, résultats.
   Incidents survenus.

Nous saisissons d'emblée que cette observation est à dominance statique, le seul apport cinétique consistant en l'évolution sous thérapeutique antérieure. L'aspect réellement cinétique apparaîtra au cours du déroulement de l'essai ; nous y reviendrons.

2. Selon quels critères jugerons-nous, par la suite, du devenir des malades ? Comment préparer, dès lors, les études comparatives ?

Ces observations préliminaires étant destinées à être comparées à des observations ultérieures, il faudra en tenir compte dans leur établissement et pour cela employer, afin de définir les malades, des critères répondant à plusieurs exigences. Nous les résumerons brièvement :

1/ Précision : afin de réduire au minimum le risque d'incertitude.

2/ Fidélité : elles ne devront que très peu dépendre des conditions de temps et de lieu. Elles devront le moins possible être influencées par l'observateur ; ce qui nous fera classer les constatations sous les rubriques subjectives et objectives

3/ Sensibilité : ce qui nous permettra de faire une observation fine; à ce point de vue, les critères quantitatifs lorsqu'il y en aura, seront préférés aux critères qualitatifs; ce cas est hélas peu fréquent.

Ces observations établies, l'expérimentation peut déjà être considérée comme ayant débuté et pourtant, nous allons voir qu'avant de prescrire le produit, un travail important reste encore à faire. Ce sera le sujet de notre prochain chapitre : La phase préliminaire à l'essai thérapeutique.

Chapitre III

LE PROBLEME METHODOLOGIQUE

La technique que nous préconisons tente de répondre aux exigences d'une expérimentation assez complète.

- elle part du produit, vierge de tout essai, tel qu'il nous est fourni par le laboratoire
- elle envisage les indications les plus diverses sur un nombre de malades suffisant
- elle progresse suffisamment lentement pour respecter les critères éthiques
- elle relève toutes les modifications psychiques ou somatiques qui peuvent être observées
- elle conserve le contact avec le pharmacologue
- elle permet de corriger les erreurs individuelles par un contrôle collectif des résultats
- enfin, elle n'est nullement incompatible avec toute autre méthode, statistique par exemple.

L'ESSAI DES SUBSTANCES PSYCHOTROPES

Nous partons du produit vierge de tout essai. Avant de commencer l'administration du produit aux malades, une phase préliminaire permettra d'acquérir le maximum de connaissances sur le produit par l'étude de sa structure chimique et l'examen des caractéristiques pharmacologiques que nous fournira le laboratoire.

PHASE PRELIMINAIRE AUX ESSAIS

1. La question de la structure chimique n'est pas à négliger

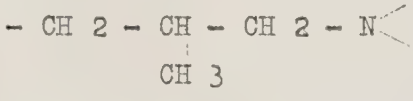
La considération de la formule du produit pourra fournir au clinicien une foule de données et ceci avant d'avoir commencé son travail d'une manière pratique.

../..

Nous rappelerons à cet effet les principaux renseignements d'ordre purement chimique qu'il doit apprécier. Nous avons déjà laissé entendre l'importance de cette phase préliminaire dans la première partie de notre exposé (tableau pages 23 et 24). Que peut donc nous apprendre la formule chimique d'un produit psychotrope ?

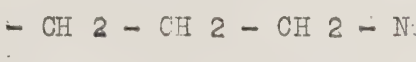
- HIMWICH (1956) et HIPPIUS (1958) ont démontré que tous les dérivés phénothiaziques actifs dans les psychoses, comportent une chaîne latérale à trois atomes de carbone
- HIPPIUS (1959) a montré qu'il existe trois groupes de produits selon la structure

Groupe 1 : à chaîne latérale aliphatique ramifiée (type 7204 RP - Levomépromazine)

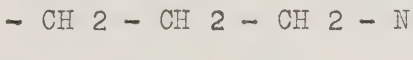


La présence d'un groupement méthyl en position 2 sur la chaîne latérale d'un dérivé phénothiazique modifiant les propriétés dans le sens sédatif et anti-histaminique. Celles-ci sont encore renforcées si l'on a à faire à un isomère levogyre.

Groupe 2 : à chaîne latérale aliphatique non ramifiée (type chlorpromazine, métopromazine, acépromazine)



Groupe 3 : à chaîne latérale aliphatique non ramifiée et à noyau pipérazinyle terminal (type prochlorpémazine, thioprop razine)



Notons toutefois qu'une phénothiazine à structure pipérazinée peut avoir une chaîne latérale ramifiée, c'est le cas du 6710 RP.

Comparons les activités respectives de deux produits, l'un à chaîne ramifiée (6710 RP) et l'autre à chaîne non ramifiée (prochlorpémazine). Le 6710 RP donne davantage de somnolence que la prochlorpémazine, alors que son activité sédative chez l'animal est légèrement inférieure.

../..

Deux remarques doivent être faites qui s'éclairent mutuellement :

- le 6710 RP est un anti-histaminique et il devient logique de rapporter l'effet sédatif à cette action. Le fait est général pour tous les produits de ce type. La lévomépromazine est aussi un anti-histaminique, l'un des plus puissants que l'on connaisse, la forme lévogyre exaltant encore cette propriété.
- le 6710 RP donne moins de Parkinson thérapeutique, mais surtout moins de crises excito-motrices. Il semble aussi que les propriétés anti-histaminiques propres à la structure du 6710 RP s'opposent à la production de ces crises, comme la prométhazine (Phénergan), empêche ou corrige les crises dues à la prochlorpémazine.

= Si les dérivés phénothiaziques les plus actifs dans les schizophrénies sont à structure pipérazinée, tous les dérivés phénothiaziques pipérazinés n'ont pas obligatoirement une activité neuroleptique (cas du 9260 RP)

= Il est à noter également qu'un dérivé phénothiazique ne possédant ni cycle pipérazinique, ni chaîne latérale à trois atomes de carbone, peut provoquer un syndrome à type d'irritation pyramidale avec babinski (SIGWALD, BOUTTIER et coll. 1958) voire avec donus de la rotule, trépidation épileptoïde du pied (LAMBERT, DIEDERICHS et CHARRIOT, 1960). Il s'agit du 7360 RP qui a provoqué également dans les mains de SIGWALD, BOUTTIER et COURVOISIER (1959), une dyskinésie de la langue, dix minutes après une injection intra-veineuse.

= Plus un dérivé neuroleptique est sédatif, moins il donne de manifestations extra-pyramidales précoces et plus les manifestations tardives sont longues à apparaître. Tout se passe comme si l'action sédative (et probablement les propriétés anti-histaminiques) s'opposent en partie à l'extériorisation du syndrome strié même lorsqu'il s'agit d'un dérivé phénothiazique pipérazine. Un dérivé très cataleptisant ou très parkinsonisant, et très sédatif occupe une place centrale parmi les neuroleptiques, comme pourrait le faire une association thérapeutique de deux produits extrêmes du tableau de la page 23).

../..

Nous sentons dès maintenant toutes les indications pratiques que le clinicien pourra retirer de la connaissance de la formule chimique du produit qui lui est proposé et dès ce stade, il pourra déjà avoir une première approximation de l'activité du produit et de ses indications.

2. Les caractéristiques pharmacologiques du produit

Il est certains cliniciens qui préfèrent ne connaître que les données toxicologiques aigües et chroniques pour éviter d'être influencés dans leurs essais par des "a priori". C'est, à notre avis, une attitude non fondée qui expose à des démarches hasardeuses, longues, qui risquent d'être incomplètes, alors que la connaissance précise des données pharmacologiques permet d'orienter, dès le départ, la recherche dans des indications plus précises. Nous avons également vu au chapitre précédent que la liaison entre le clinicien et le pharmacologue est une condition indispensable de progrès de la recherche. Disons tout de suite que l'on se refusera à utiliser des produits dont les essais de toxicité chronique ne seront pas terminés.

L'étude pharmacologique, dans la phase préliminaire, sera faite sous trois angles différents.

1/ Sous l'angle pharmacodynamique

Il est indispensable de connaître la toxicité du produit, tant sa toxicité aigüe que sa toxicité chronique.

Les propriétés pharmacologiques seront minutieusement étudiées quant à leur action sur les différents appareils de l'organisme et en regard des perturbations biologiques qu'elles peuvent engendrer. L'étude du produit dans son action centrale et dans son action périphérique sera également effectuée et ses principales actions analysées. Dans le cas des neuroleptiques, les actions neuro-végétatives, l'effet sédatif, l'effet anti-apomorphine et l'effet cataleptisant, vont revêtir la plus haute importance, car c'est à partir de ces données caractéristiques du produit qu'une nouvelle approximation des effets cliniques et des indications pourra être envisagée.

../..

2/ Sous l'angle clinique

Etude des effets cliniques chez l'animal, du temps de latence et des incidents et accidents susceptibles de survenir en cours de traitement.

3/ Sous l'angle pratique

Seront prises en considération les données de laboratoire relatives à :

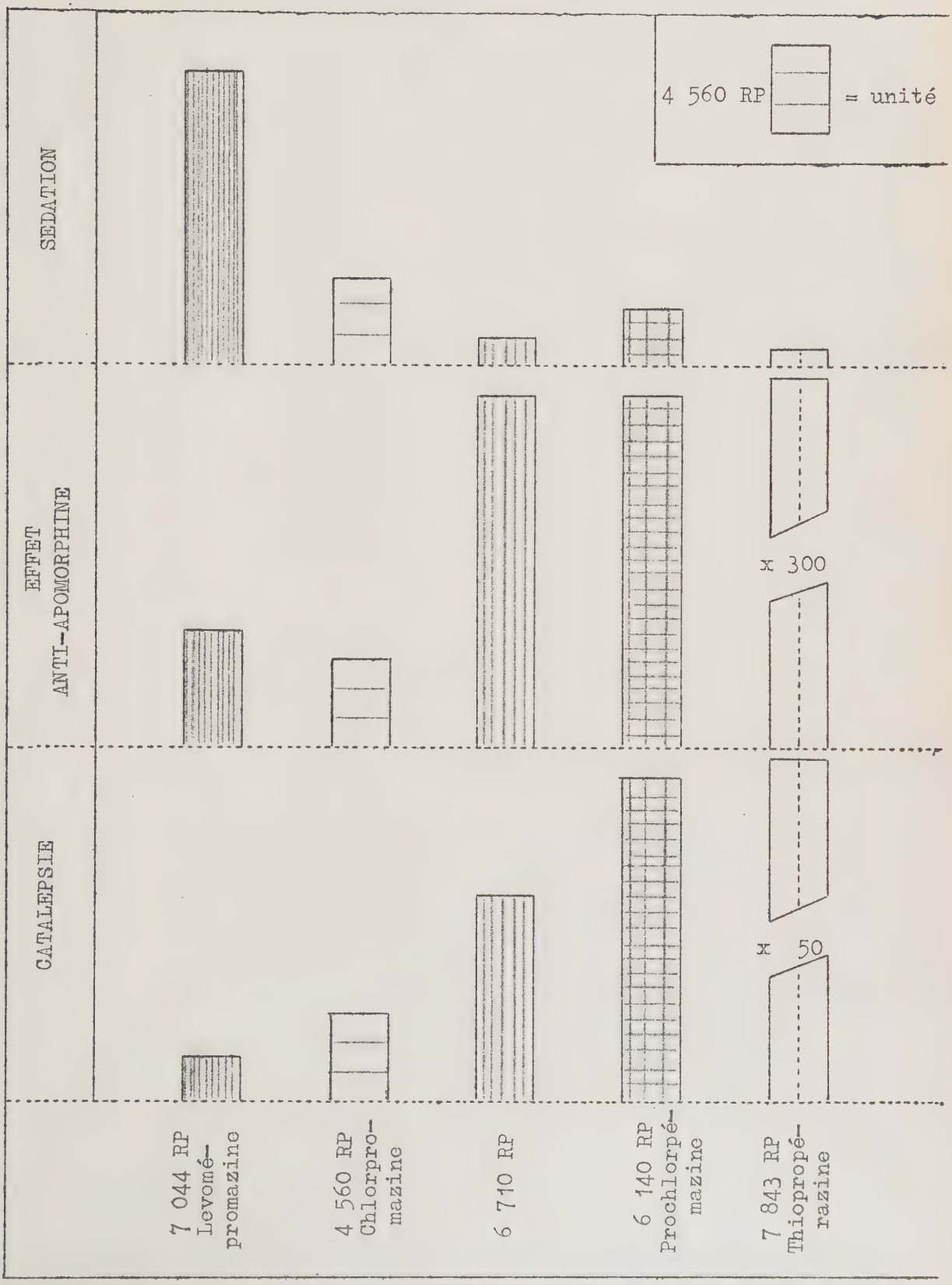
- la posologie : dose journalière, dose par prise, dose totale s'il y a lieu.
- voies d'introduction et la variation de la posologie en fonction de leur variabilité.
- marche et durée du traitement.
- contre-indications relatives et absolues.
- indications du produit, éventuellement.

L'étude de toutes ces données pharmacologiques va fournir au chercheur des renseignements de deux manières différentes. D'une part, un premier visage de l'activité thérapeutique va commencer à se dessiner et, d'autre part, la comparaison de ces données avec celles des autres produits connus et dont les syndromes thérapeutiques ont déjà été déterminés cliniquement renforcera ou orientera différemment les premières constatations faites. C'est ainsi qu'un produit N, dont l'effet sédatif sera inférieur à celui de la chlorpromazine et les effets cataleptisant et anti-apomorphine très supérieurs à ceux de ce dernier corps, sera "a priori" considéré comme devant occuper une place à droite dans la classification des neuroleptiques, avec tout ce que cette position supposée comporte comme corollaires dans les indications thérapeutiques préférentielles (schizophrénie, syndromes maniaques ...) dans les effets secondaires (peu de somnolence, parkinsonisme ...) et dans ses caractéristiques cliniques (cures courtes, pas de prise pondérale, galactorées fréquentes ...) (voir tableau II, page 24). Aussi nous semble-t-il dès lors nécessaire de produire le schéma des principales caractéristiques pharmacologiques des principaux neuroleptiques.

../..

SCHEMA DES PRINCIPALES CARACTERISTIQUES PHARMACOLOGIQUES

DES NEUROLEPTIQUES PHENOTHIAZIQUES CITES



(d'après COURVOISIER et LAMBERT - 1959)

Comme le montre le tableau III, la chlorpromazine est le corps de référence servant par ses effets d'unité d'activité. On conçoit ainsi tout le profit qui peut être tiré de la comparaison des principaux effets pharmacologiques du corps étudié avec ceux de la chlorpromazine. Il est évident que cette règle n'est pas absolue et qu'elle souffre beaucoup d'exceptions mais, "a priori", elle est apte à donner des indications pratiques certaines.

Nous prenons conscience dès maintenant de l'importance de la phase préliminaire de l'expérimentation. Avant d'avoir commencé le travail clinique, l'expérimentateur dispose déjà d'un matériel d'étude considérable. Les données acquises ne sont évidemment que des hypothèses, mais le fait qu'elles se trouvent vérifiées dans la majeure partie des cas, doit nous encourager à persévérer dans cette voie et nous résumerons ainsi cette partie de notre technique :

PHASE PRELIMINAIRE A L'ESSAI

1/ Principes

- étude de la formule chimique
- étude des données pharmacologiques
  - = dans l'absolu
  - = comparativement aux corps connus

2/ Déterminer dans le cas d'un neuroleptique une approximation "a priori" de sa place dans la classification d'une manière large : corps à place centrale , situé à droite ou à gauche de la chlorpromazine.

3/ Dans le cas d'un psychotrope non neuroleptique, la comparaison se fera avec des corps d'action "présumée" identique et à constitution chimique voisine, à propriétés pharmacologiques proches.

../..

ETUDE QUALITATIVE D'UN PRODUIT VIERGE DE TOUT ESSAI PEU DIFFERENT D'UN MEDICAMENT CONNU

Nous considérons notre cas, celui de l'expérimentateur isolé dans un hôpital psychiâtrique qui expérimente le produit sur un petit nombre de malades et qui rédigera des observations pour en tirer des conclusions, ces conclusions devant par la suite être rassemblées avec celles émanant de plusieurs hôpitaux ou services afin d'aboutir à un travail en équipe au sein d'un groupe de recherche.

Le médicament à l'étude est le produit A supposé être relativement peu différent d'un autre produit bien connu R (produit de référence). Il conviendra donc d'essayer la drogue A comparativement à la drogue R bien connue dans ses applications cliniques. Il va sans dire que le laboratoire de recherches qui propose le produit A le fait pour des raisons précises mais seulement présumées : une marge thérapeutique plus grande, des propriétés différentes sur les divers tests pharmacologiques, des inconvénients moindres, une activité thérapeutique meilleure. Le laboratoire donne des indications précieuses dans la mesure où toute une série de produits a été antérieurement essayée et où ces propriétés pharmacologiques ont pu être recoupées avec des activités cliniques précises (cas des phénothiazines).

Outre la phase préliminaire, l'expérimentation clinique proprement dite comprendra trois phases dans le cas où l'on dispose du produit en première main.

1 - une phase de recherche de tolérance en fonction de la posologie,
2 - une phase de recherche d'activité thérapeutique,
3 - une phase d'applications cliniques courantes.

Nous n'envisagerons pas le cas du produit de seconde main, déjà essayé par ailleurs, pour lequel les données pharmacologiques et cliniques constituent des références précieuses surtout en ce qui concerne les doses, les manifestations d'intolérance, la voie d'utilisation, les indications. Il restera à contrôler les différents points déjà connus, puis à essayer le médicament dans d'autres utilisations, chez d'autres sujets, dans d'autres conditions pour élargir et préciser si possible des applications cliniques.

../..

1. Phase de recherche de tolérance

Au cours de cette première phase de l'essai, les doses de début devront être très faibles et un choix judicieux devra être effectué parmi les différents sujets. On se rend compte de prime abord, combien est délicate cette réalisation pratique, aussi cette période devra être celle d'une mobilisation permanente de l'attention du clinicien.

1/ But poursuivi lors de cette phase de recherche de tolérance

Essentiellement, établir la relation entre les doses administrées et l'apparition d'incidents. C'est, en somme, la détermination de posologie efficace.

2/ Définition du malade

Quelles sont donc les conditions que l'expérimentateur devra s'imposer concernant les "qualités" du malade ?

- Il devra être apte à recevoir le traitement sans aucune contre-indication ; on exigera un bon état somatique.
- Il devra avoir besoin du traitement qui lui sera appliqué et pouvoir en tirer un bénéfice thérapeutique.
- on écartera systématiquement
  - = ceux qui ont un besoin immédiat du médicament à dose importante, car dans le cas de l'essai, à ce stade, on ne peut prescrire que des doses lentement croissantes.
  - = ceux pour lesquels on sait que le produit R est un médicament de choix.
- on choisira
  - = des malades atteints d'affections à longue évolution et relativement bien stabilisés, malades pour lesquels les conditions de vie restent et doivent trop souvent rester sensiblement identiques dans nos hôpitaux.
  - = le choix portera de préférence sur les malades remplissant la condition précédente et recevant le produit R.

../..

De toute façon, on se refusera d'essayer gratuitement des doses croissantes "pour se rendre compte" chez des malades qui n'ont aucune thérapeutique et n'en ont pas besoin, qui se verraient choisis en fonction de critères tels que l'oligophrénie.

3/ Définition de la conduite thérapeutique

On prescrira le produit A à posologie croissante jusqu'aux doses supposées équivalentes en efficacité à celles du produit R. Lorsqu'il s'agit d'un neuroleptique, les rechutes sont rares, l'interruption d'un neuroleptique n'amenant cette rechute qu'en un à plusieurs mois. Cependant, pour d'autres produits (anti-dépressifs-tranquillisants), la substitution de drogue peut être suivie rapidement de la reprise des signes psychopathologiques et c'est l'observation quotidienne du malade qui permettra d'augmenter plus rapidement les doses jusqu'à une équivalence d'action, si le produit est efficace.

4/ Appréciation du devenir des malades

Ces essais préliminaires doivent être réalisés sous couvert d'une surveillance rigoureuse. Nous avons déjà défini l'observation préliminaire avant le traitement; pendant le traitement, les sujets retenus feront l'objet d'une observation détaillée. Ils seront suivis au jour le jour, en notant les moindres détails, même les plus anodins, de la symptomatologie psychique et somatique (pouls, tension artérielle, poids et température seront chiffrés régulièrement et leur courbe comparée avec des courbes antérieures). Les examens de laboratoire devront être systématiques et renouvelés. C'est en effet à ce stade que commence la détermination du syndrome thérapeutique.

Il faut considérer que la prescription du produit A va constituer, en quelque sorte, une nouvelle maladie thérapeutique dont il faudra mettre en évidence la symptomatologie psychique et physique ainsi que les manifestations biologiques. Et comme le produit A est supposé assez voisin du produit R, une connaissance aussi complète et minutieuse que possible du syndrome R constituera une excellente traine, pour orienter les recherches sur le produit A. Si bien qu'à ce stade de l'essai, la multiplication des examens cliniques est un devoir aussi bien qu'une nécessité.

../..

5/ Nombre de malades

Le nombre de malades est un élément capital dans le bilan de la rentabilité d'une expérience. Plus il sera élevé, plus la généralisation des conclusions sera intéressante et judicieuse. Cependant, un nombre trop élevé de sujets entraine des complications diverses (surveillance, soins, besoins matériels). En outre, pour réunir le nombre de cas voulus, il faudra un grand espace de temps, ce qui suppose une grande durée de l'essai. Ce dernier inconvénient sera évité en réunissant les observations de plusieurs hôpitaux. Il nous semble tout de même nécessaire de poursuivre les recherches sur une vingtaine de malades au minimum.

6/ Voies d'administration

On prescrira le médicament par voie intra-musculaire à la moitié des malades conservés pour l'essai, lorsque cela est possible. On pourra ainsi, à ce stade, se faire déjà une opinion sur les modifications éventuelles à apporter au dosage des comprimés, sur la tolérance de la voie intra-musculaire, sur le recours éventuel à des formes de présentation différentes (dragées, potions, ...)

7/ Durée de cette phase de recherche de tolérance

Sa durée est variable mais on la fixera en moyenne à un à deux mois selon les produits utilisés, compte tenu de la latence de l'action du produit, de la nécessité des examens biologiques et de l'éviction en cours d'expérience et pour des raisons diverses de malades retenus.

8/ Etablissement du bilan provisoire relatif à cette période

Cette phase de l'expérimentation se terminera par le dépouillement des observations et leur centralisation sous forme d'un tableau.

Indiquons ici la manière selon laquelle nous concevons nos observations dites de "recherche de tolérance".

../..

NOM ——— Prénom ——— n° de l'observation ———

Age ——— Poids ———

Syndrome traité :

(résumé de l'observation préliminaire)

Médicament employé :

- posologie quotidienne
- voie utilisée
- durée du traitement
- dose totale

Résultat thérapeutique

Incidents

- neurologiques
- divers

Résultat d'examens biologiques

Observations.

9/ Enseignements tirés de ce bilan provisoire

C'est essentiellement l'établissement de la relation entre les doses administrées et l'apparition d'incidents.

Habituellement, ces incidents n'apparaissent pas comme étant très différents de ceux déjà connus (somnolence, asthénie, syndrome neuroleptique, crises excito-motrices ...). Il est bien évident qu'en cas d'incidents graves, ces essais cliniques demanderaient à être arrêtés ou à n'être poursuivis que de façon très prudente, avec des doses moindres. Ce bilan provisoire, quoique confrontant essentiellement les doses et les incidents, pourra être comparé avec ce que l'on savait de l'action antérieure du produit R chez ces mêmes malades d'où la possibilité quelquefois, de disposer d'indications thérapeutiques précises dès ce stade.

Exemple : L'expérimentation du 6710 RP est intervenue après celle de la prochlorpémazine. Dès le début des essais, il a été remarqué qu'il fallait davantage de 6710 que de prochlorpémazine pour obtenir les mêmes troubles neurologiques.

../..

Or, les deux produits ont une activité anti-apomorphine équivalente, mais les propriétés cataleptisantes du 6710 RP sont moindres que celles de la prochlorpémazine. Il était donc possible d'avancer l'hypothèse que les incidents neurologiques n'étaient pas liés aux propriétés anti-apomorphine (ce qui n'impliquerait pas qu'ils le soient aux propriétés cataleptisantes).

2. Phase de recherche d'activité thérapeutique

Nous supposons franchie cette première étape pour aborder la seconde, dite de recherche d'activité thérapeutique.

1/ But poursuivi

Etablir le syndrome thérapeutique du produit A. Tester le produit dans différents syndromes, nous dirons même, afin d'être moins nosologiques, dans différentes circonstances psychiâtriques pour en dégager déjà des indications thérapeutiques.

2/ Définition du malade

Nous nous adresserons dans cette phase à une catégorie de malades différents de ceux retenus lors de la phase précédente. Voyons quels seront les sujets retenus :

a) malades chroniques dont on connaît parfaitement les réactions et ayant déjà été traités avec les dérivés de la série étudiée.

Le résultat peut être excellent, surtout si le sujet ne sait pas qu'il a reçu un médicament actif, c'est le test aveugle des Anglo-Saxons (blind test). Plus rentable encore sera l'essai, si médecin et infirmières ne sont plus dans le secret de la distribution du produit (double blind test). ceci supposant l'administration de placebos (dummies selon Gaddum). Nous ne nierons pas la valeur certaine de cette technique, mais elle nous apparaît comme étant très longue et pouvant conduire à une constatation de faible efficacité ou de non efficacité. En outre, elle exige une étude rigoureuse qui peut comporter de nombreuses causes d'erreurs. Cependant, selon les produits étudiés, cette méthode pourra s'avérer comme étant très rentable.

../..

b) malades frais n'ayant jamais reçu aucun médicament psychotrope

Cette catégorie de sujets permettra de tester rapidement l'activité thérapeutique du produit A, permettant ainsi, dans un premier temps, de répondre à la question suivante : le produit A est-il actif ou non ?

Ces malades frais seront choisis parmi les tableaux cliniques suivants : confusion mentale, bouffée délirante polymorphe, états d'agitation maniaque, psychose hallucinatoire chronique et même la mélancolie à condition qu'elle ne soit pas suicidaire.

C'est la nécessité de mettre rapidement en évidence l'activité thérapeutique de la drogue qui nous a poussé à retenir pour cette phase de l'essai des malades frais susceptibles de présenter des troubles facilement reversibles. Evidemment, par ce choix, nous nous exposons à une critique sévère, la récupération étant toujours meilleure dans les six premiers mois de la maladie, les statistiques anglaises ayant en outre établi, sur une large échelle, que c'est dans les vingt premiers mois de l'hospitalisation que le malade a le plus de chance de quitter l'hôpital psychiâtrique. Egalement le fait que nous nous adressons à des psychoses aigües va prêter à critique, l'ensemble des publications s'accordant à reconnaître que ce sont elles qui bénéficient au maximum des traitements neuroleptiques. Ne va-t-on pas, dès lors, nous reprocher d'avoir choisi des "cas faciles" et, dans l'éventualité de résultats satisfaisants, ne nous accusera-t-on pas d'avoir conclu d'une manière trop hâtive sur l'efficacité du produit A ? Nous répondrions oui, si nous n'avions pas pris les précautions qui s'imposent et qui résultent de la considération suivante : le pronostic des psychoses en matière d'évolution, est entaché d'une incertitude absolue. Pratiquement, nous procédons ainsi :

- quand l'état des malades le permet, on les laisse sans traitement ou avec un traitement par "dummies" pendant plusieurs jours avant d'administrer le produit A, afin de définir le rôle qui revient à l'hospitalisation dans l'évolution de la symptomatologie.

../..

Ce n'est que lorsqu'une certaine stabilité de la maladie sera acquise et qu'un diagnostic sera porté que débutera l'administration de la drogue à l'essai. Trois éventualités seront alors à envisager d'une manière comparative :

- l'amélioration avec le produit A survient plus rapidement qu'avec d'autres produits. Dans ce cas, l'hypothèse d'une rémission spontanée sera très peu probable.
- l'amélioration survient d'une manière aussi satisfaisante qu'avec d'autres produits prouvant l'efficacité du produit.
- l'amélioration ne se produit pas, montrant l'inactivité de A, ceci étant facilement observable avec seulement un très petit nombre de cas, d'où gain de temps important.

c) malades en cours de rechute et ayant déjà été traités antérieurement par d'autres psychotropes et notamment par le produit R.

Ce seront plus spécialement des syndromes schizophréniques, des accès maniaques ou mélancoliques, des psychoses hallucinatoires chroniques. Dans le cas de ces sujets, c'est une contre-épreuve qui est faite, permettant de donner une réponse approximative à cette question : le produit A est-il plus ou moins actif que le produit R ?

3/ Définition de la conduite thérapeutique et posologie

La posologie de A sera celle qui correspond à la posologie de R, établie d'une manière empirique. Le traitement sera d'emblée appliqué à des doses "supposées efficaces" en tenant compte des renseignements apportés par la phase de recherche de tolérance.

4/ Appréciation du devenir des malades

Il ne suffira plus alors d'avoir une observation détaillée faite au jour le jour sur les périodes précédant et suivant l'institution de la thérapeutique par A. Ce qu'il conviendra de faire c'est de recouper l'activité de A avec celle de R, ce qui introduit une difficulté, la comparaison étant, même dans les meilleurs cas, malaisée, du fait que A est différent de R, surtout si des symptômes nouveaux apparaissent.

../..

Il sera alors difficile de préciser la part qui revient à chacun. Dans le cas des malades frais, ces inconvénients ne se présentent pas. Notons dès maintenant l'importance du rôle des collaborateurs du médecin dans la rédaction des feuilles de comportement, de température et d'examens biologiques.

S'il reste que des points de comparaison sont tout-à-fait possibles à ce stade, répétons que ce n'est pas l'activité globale du produit, selon une loi du tout ou rien, que nous voulons tester, mais l'ensemble des activités particlles favorables ou défavorables. Ici, comme dans l'établissement du diagnostic, c'est souvent plus à la qualité de l'examen clinique, au sens de l'observation, à la somme d'expérience du clinicien que sera due en dernière analyse l'établissement du syndrome thérapeutique A et dans les cas où c'est possible sa comparaison avec le syndrome thérapeutique R.

5/ Etablissement du bilan de connaissances acquises

Ces données portant sur 25 à 30 malades traités comme précédemment par voie intra-musculaire si possible dans la moitié des cas, seront consignées sur un tableau comportant les colonnes suivantes :

N° de l'observation .....

Nom, prénom .....

Age .....

Poids .....

Syndrome traité .....

Posologie
- dose totale
- dose journalière

Voies .....

Résultat : aggravation, échec, amélioration } - o + ++ +++

Incidents neurologiques .....

Incidents divers .....

Anomalie des éléments du bio-diagnostic .....

Observations
- Résultat des traitements antérieurs
- Possibilité de traitements contingents

../..

6/ Interprétation des résultats

La comparaison du tableau que nous venons d'établir avec celui résultant des conclusions acquises après la phase de recherche de tolérance donne des éléments d'appréciation indiscutables (puisqu'il porte après la fin de cette deuxième phase, sur une cinquantaine de malades), en ce qui concerne les incidents ou manifestations secondaires. Plus délicate sera l'appréciation des résultats thérapeutiques.

a) le médicament apparaît comme n'ayant aucune action

Avant de conclure ainsi, il faudra s'assurer que la gamme des indications a été suffisamment large. Il conviendra de reprendre les essais dans des indications qui avaient été délaissées ou en fonction d'éléments nouveaux. Ainsi, tel produit qui n'apparaît pas comme doté d'activités anti-psychotiques mais présentant une action sur l'anxiété alliée à une bonne tolérance , permet de penser qu'il pourra être utilisé dans certaines névroses ou bien supporté par des malades séniles anxieux ou turbulents.

b) le plus souvent, le produit a une efficacité notoire

Mais ce produit A est-il plus actif que le produit R ou inversement ? En comparant les activités partielles des deux produits, on s'aperçoit qu'elles n'évoluent pas selon une courbe équidistante. Certaines actions sont renforcées, d'autres sont diminuées ou annulées, de nouvelles propriétés peuvent apparaître. Cette dissociation des activités a été particulièrement nette lors de l'essai de la phochlorpémazine comparativement à l'action de la chlorpromazine. Certains malades tolèrent mieux ce produit (prochlorpémazine) que la chlorpromazine, alors que d'autres, au contraire, présentent des troubles neurologiques à type de contractures paroxystiques auxquelles l'emploi de la chlorpromazine ne nous avait pas préparé.

7/ Renseignements cliniques obtenus par le dépouillement des observations

Des deux tableaux comparatifs établis et plus particulièrement du second, ne seront retenues que les observations les plus valables, qu'elles soient en faveur ou non de l'activité du produit.

../..

Un nouveau tableau sera dressé qui tiendra compte des diagnostics avec, en regard, l'activité appréciée du produit pour chaque cas. Simultanément, il sera possible de faire le point des indications dans lesquelles le produit n'aura pas été prescrit. Il conviendra ensuite de continuer l'expérimentation tant pour confirmer les premières indications d'activités que pour vérifier l'action dans les syndromes jusque là inexplorés.

Qu'il nous soit permis d'ouvrir une parenthèse pour préciser notre pensée ... Il nous est apparu qu'il existait deux catégories de syndromes accessibles aux traitements :

a) d'une part, les états dépressifs comprenant surtout la mélancolie franche, la dépression mélancolique et la mélancolie anxieuse, mais également l'anxiété telle qu'elle se présente dans différents syndromes psychotiques et névrotiques.

b) d'autre part, les divers syndromes suivants
   - états schizophréniques dans lesquels l'action thérapeutique s'efforcera de porter sur ses différentes composantes.
   - états maniaques dont l'agitation constitue le premier symptome à atteindre.
   - états délirants hallucinatoires dans lesquels on s'efforcera d'atteindre les composantes psychosensorielles et délirantes.

Il reste encore un groupe à part qui comprend :
- les confusions mentales
- les bouffées délirantes polymorphes
- les états d'excitation chez les débiles, les épileptiques.

Il est remarquable de constater que si nous avons classé les syndromes cliniques en deux groupes, on peut parallèlement classer les produits actifs en deux groupes également.

Ainsi, dans le groupe des états dépressifs, l'action thérapeutique sera obtenue par des médicaments spécifiques : iproniazide, imipramine et accessoirement, les phénothiazines situées les plus à gauche, par rapport à la chlorpromazine : levomépromazine 7204 RP.

../..

Dans le second groupe, l'action thérapeutique sera obtenue par les neuroleptiques allant de la chlorpromazine à la partie droite du tableau I (page 23) (la réserpine également). Et lorsqu'un produit aura une action favorable sur un syndrome clinique du second groupe, il est probable que son action s'étendra aux autres syndromes de ce groupe.

Ainsi, progressivement, nous avons établi la tolérance du produit, la dose à utiliser, l'efficacité dans des syndromes présumés accessibles. Il nous est permis, à ce stade de l'essai, de tirer des conclusions importantes, bien que notre travail ne porte actuellement que sur une cinquantaine de cas au maximum. Nous avons des points de repère et pouvons effectuer des regroupements sur divers plans. Le syndrome thérapeutique du produit A est pratiquement établi et considéré en regard du syndrome chlorpromazine, du syndrome R, mais également en regard du syndrome phénothiazique, voire même du syndrome neuroleptique.

3. Phase des essais cliniques extensifs

Dans cette troisième phase, on tiendra compte des données réunies précédemment pour faire des essais aussi élargis que possible et également systématiques sans apporter de restriction au champ d'application.

1/ But poursuivi

Déployer les essais en éventail, tout en affirmant les conditions d'application de la thérapeutique. Tenter de prouver que les avantages du produit l'emportent sur ses inconvénients.

2/ Définition des malades

C'est le stade des indications diversifiées. Le fait qu'un produit participe d'un groupe donné ne doit pas, à ce stade, lui faire réserver que des malades supposés répondre à la catégorie correspondante. Nous avons groupé ci-après un certain nombre de symptômes-cibles et de syndromes qui nous paraissent devoir être traités lorsque les circonstances le permettent, étant entendu que dans ce domaine des essais thérapeutiques, l'inactivité peut prendre autant de relief qu'un résultat excellent.

../..

Nous testerons alors le produit dans les indications suivantes :

- Syndromes anxieux, dépressifs, dissociatifs,
- Les états d'agitation, maniaques, séniles, des arriérations,
- Troubles psychosensoriels ou états hallucinatoires en les distingant (les hallucinations auditives vraies répondant à l'action de certains produits mieux que les pseudo-hallucinations).
- Les états délirants qu'il faudra différencier en matière de thérapeutique des états hallucinatoires,
- Apragmatisme, oisiveté, athymhormie, passivité (liés aux syndromes schizophréniques),
- Syndromes confusionnels,
- Manifestations caractérielles en faisant la part des réactions affectives aux conditions ambiantes par nature très variables,
- Troubles psychiques des épileptiques : certains médicaments ayant une action sur une certaine catégorie de troubles,
- Etc ...

3/ Conduite thérapeutique

Utilisation du produit d'une manière continue, en affinant sans cesse les conditions d'application de la thérapeutique, adaptation de la posologie à la variabilité dans le temps des syndromes traités.

4/ Posologie :

Essentiellement variable, on tentera de définir les doses d'attaque, d'entretien, les doses selon les différentes voies, modifications éventuelles des dosages.

5/ Voies d'administration

C'est également à ce stade que les formes d'administration, jusqu'à présent orale et intra-musculaire, pourront et devront subir des modifications diverses.

- recours aux solutions buvables, voie intra-veineuse,
- dans certains cas, une mauvaise tolérance pourra conduire à une autre forme de présentation : comprimés dragéifiés, choix d'un autre sel à partir du principe actif, modification du solvant en cas de mauvaise résorption.

../..

6/ Appréciation du devenir des malades

Les malades seront suivis régulièrement et les observations tenues avec minutie, mais moins dans le détail que pour les phases précédentes. Les examens cliniques seront plus espacés dans le temps et il s'agira de juger des améliorations à longue échéance, de la prévention des rechutes, de la nécessité de réajuster la posologie et surtout de considérer les inconvénients consécutifs à l'interruption du traitement. On s'efforcera également de déterminer la compatibilité de la poursuite de la thérapeutique avec des situations diverses, cures ambulatoires, post-cure, reprise d'une activité professionnelle, retour dans le milieu familial, récupération d'une position sociale normale. C'est lors de cette partie de l'expérimentation que la perspicacité et la persévérance du clinicien seront mises à plus dure épreuve.

7/ Durée de cette phase

Elle sera de beaucoup la plus longue car il n'échappe pas que la chimiothérapie psychiâtrique doit être étendue autant dans le temps que dans l'espace, ce qui implique, comme nous l'avons déjà laissé entrevoir, que le malade, une fois sorti de l'hôpital, puisse continuer à recevoir le produit. Cette partie de l'essai peut durer dans certains cas jusqu'à deux ans, et parfois davantage, surtout dans le cas où le produit devra être commercialisé.

On conçoit que le dépouillement des observations qui seront aussi nombreuses que possible, réservera une gamme de nuances dont il conviendra de tirer le maximum d'enseignements.

—

ETUDE QUALITATIVE D'UN PRODUIT NOUVEAU TOTALEMENT ORIGINAL

Quoiqu'il en soit de la complexité apparente des étapes décrites, l'expérimentation thérapeutique d'un produit dérivé d'un produit connu ou s'y apparentant de façon étroite, n'est qu'une affaire de minutie, de précision, de persévérance dans l'observation quotidienne.

../..

Le sens clinique est orienté par les propriétés connues du produit de référence et il est habituel que les dérivés présentent peu ou prou des propriétés de leurs ainés.

Il en va différemment pour les produits qui se voudraient totalement originaux. Cependant, la critique de cette conception "d'originalité" permet, sur le plan pharmacologique, des bases de rapprochement, ce n'est en effet pas sans raison précise que de tels composés sont présentés à l'expérimentateur.

Disons tout de suite qu'il est insuffisant de vérifier l'activité ou l'inactivité du produit en fonction de ces seules données expérimentales.

Dans le cas d'un composé totalement original, il est assez rare que l'on observe une action thérapeutique dans les psychoses; en conséquence, vouloir faire la preuve de l'inefficacité d'un produit dans toutes les circonstances thérapeutiques éventuelles pose le problème humain avec une acuité plus accrue encore ... Toutefois, après que l'on ait essayé dans les psychoses, nombre de produits, tels la benactizyne, le méprobamate, le méthyl-pentinol ... nos connaissances se sont enrichies et si actuellement, un produit est proposé aux essais, ce n'est pas sans qu'un très large faisceau de données vienne appuyer cette proposition. D'où, à nouveau, l'intérêt pour le médecin de s'intéresser aux problèmes de la pharmacodynamie psychiâtrique.

L'intérêt du produit résidant dans sa formule chimique, une importance toute particulière sera apportée à son étude et sa comparaison avec celle d'autres produits connus devra être faite avec soin. Nous avons déjà indiqué au début de ce chapitre, la manière de procéder ; nous n'y reviendrons pas si ce n'est pour considérer à nouveau les renseignements importants qui peuvent être fournis par l'étude purement chimique du corps à étudier.

Toute aussi importante sera l'étude des effets pharmacologiques du médicament et son rapprochement avec les produits connus sera envisagé. Il conviendra alors de l'utiliser dans les mêmes indications que ces derniers après en avoir déterminé la dose active.

../..

Un exemple doit être cité ici, celui de l'Imipramine, produit qui avait été essayé dans les mêmes indications que la chlorpromazine et qui, en fait, a prouvé son efficacité dans des indications différentes, celle des états dépressifs.

Toutes ces considérations doivent nous engager à une certaine persévérance et éventuellement à réaliser des sondages systématiques dans certains groupes d'affections.

—

ETUDE DE DIFFERENTS PRODUITS PSYCHOTROPES

Pour avoir une vue d'ensemble sur l'expérimentation des différents produits psychotropes, nous reprendrons la classification proposée par DELAY et ses collaborateurs. Nous laisserons de côté les opiacées (domaine ancien et connu), les alcaloïdes antispasmodiques, les hypnotiques, les toniques nervins et les analeptiques divers. Quant aux tranquillisants, la recherche de leur activité étant très délicate du fait de l'importance du facteur personnel intervenant dans la prescription médicamenteuse, nous y reviendrons ultérieurement.

Ainsi donc, avec DELAY, distingons les produits psychotropes en trois groupes :

1 - les psycholeptiques
2 - les psychodysleptiques
3 - les psycho-analeptiques.

LES PSYCHOLEPTIQUES

Les psycholeptiques et, plus particulièrement parmi eux, les neuroleptiques, ont donc fait l'objet de l'étude précédente. Il nous paraît utile de préciser un point parmi les données pharmacologiques sur lesquelles s'appuient les laboratoires de recherches pour proposer un produit en clinique psychiâtrique, celles qui sont le plus souvent citées sont les propriétés sédatives. Or, répétons-le, les neuroleptiques peuvent n'avoir qu'un faible effet sédatif et cet effet peut même être absent comme c'est le cas de la thiopropérazine ou de l'hallopéridol.

../..

Cette remarque ne nous paraît pas injustifiée, si on considère que l'on donne le nom de neuroleptiques majeurs à deux produits très opposés, d'une part la levomépromazine (neuroleptique à effet très sédatif) d'autre part, la thiopropérazine qui, au contraire, peut être considérée comme "excitante" (crises excito-motrices, crises anxieuses).

—

LES PSYCHO-ANALEPTIQUES

Les uns agissent plus particulièrement sur la sphère intellectuelle, les autres plus particulièrement sur l'affectivité déprimée.

1. Les psycho-toniques

Il s'agit d'un domaine vaste, relativement fertile, mais qui n'a pas encore donné les fruits que l'on était en droit d'attendre des nouvelles drogues à effet plus spécifiquement cortical. Les amphétamines du type benzédrine et plus encore les dérivés lévogyres ont franchi les stades d'expérimentation diverse sans entrainer l'approbation des cliniciens. Des inconvénients limitent leur emploi, troubles neuro-végétatifs, épuisement d'effet entrainant une augmentation progressive des doses, assuétude et, la plupart du temps, inactivité dans les formes de psychoses auxquelles ils sont destinés.

Quant au chlorhydrate de pipradiol (Mératran), au méthylphénidate (Ritaline), au phacetopérane (Lidépran), dont les inconvénients sont moindres et la tolérance meilleure, il ne semble pas qu'ils aient acquis droit de cité dans ces traitements.

En dehors des dépressions, ils ont été essayés dans les formes improductives "athymhormiques" ou apragmatiques de la schizophrénie avec des résultats trop isolés pour être valables.

Outre leurs effets correcteurs en tant que neuroleptiques, ces produits ont donné des résultats dans certains états névrotiques (Sivadon). Il est à noter également des possibilités intéressantes d'études psychométriques où leur activité stimulante chez les oligophrènes avec gros retard scolaire (Beauyard) est appréciable.

../..

Nous mentionnerons ici un produit encore à l'étude dans nos services, l'ANP 235 ou Lucidril qui, outre son action intéressante dans les comas et les troubles déficitaires, semble justiciable d'un grand intérêt en psychiâtrie chez les séniles, les alcooliques, les dépressifs et les oligophrènes, par les propriétés favorisantes qu'il exerce sur le rétablissement de la vigilance, son effet anti-asthénique et ses actions psychotoniques.

2. Les thymo-analeptiques

1/ Avec le dérivé anti-tuberculeux, connu sous le nom d'iproniazide (Marsilid), le problème de l'expérimentation a rebondi favorablement. On sait les résultats intéressants rapportés par DELAY avec l'isoniazide dans les cas de dépression mélancolique. L'iproniazide, produit chimiquement peu différent et doué d'une activité anti-tuberculeuse moindre aux doses usuelles, possède une action anti-dépressive meilleure (KLINE). Deux points doivent être signalés qui prennent sur le plan de l'expérimentation un certain relief. D'une part les résultats favorables ne se manifestent généralement que deux semaines après le début du traitement d'où nécessité d'un traitement de longue durée chez des malades souffrant moralement et susceptibles de présenter des paroxysmes d'autodestruction. Par ailleurs, la différence entre la toxicité de l'isoniazide et celle de l'iproniazide, une expérimentation hâtive appliquant au second des posologies du même ordre qu'au premier, pourrait conduire aux accidents quelquefois mortels qui ont été rapportés par les auteurs américains (ictères, vertiges ...)

Ici encore, on ne saurait, sous prétexte d'atoxicité chez l'animal ou de similitude avec un produit connu et relativement anodin, enfreindre la règle de prudence. Nous noterons, à nouveau que l'iproniazide agit également dans le groupe des dépressions et moins dans les formes de psychoses apparentées aux schizophrénies, sauf dans certaines formes improductives, à condition de prescrire simultanément des neuroleptiques, l'iproniazide pouvant révéler ou aggraver un syndrome délirant. Tels sont les problèmes posés par les inhibiteurs de la mono-amino- oxydase.

../..

2/ Le cas de l'Imipramine mérite que l'on s'y arrête quelques instants. Nous avons assez peu de données sur la façon dont KUHN mena l'expérimentation du produit. Il est à remarquer, au départ, que si la formule est assez proche de celle de la chlorpromazine, les propriétés pharmacologiques en diffèrent beaucoup.

De plus, si le produit avait été essayé dans les mêmes indications que la chlorpromazine (ce qui fut vraisemblablement le cas au début) le produit n'aurait eu que des effets très faibles ou même nuls, qui rapidement auraient conduit à son abandon. Toutefois, une observation minutieuse, telle que nous avons essayé de la définir, montre que même si l'indication n'est pas adaptée, il peut exister une modification favorable de l'humeur qui peut faire suspecter son emploi dans les états dépressifs. De toute façon, c'est probablement au cours d'une troisième phase pour un expérimentateur isolé, plus précocement au cours d'un travail par équipe, que seraient apparues les propriétés particulières du produit.

Pour l'ensemble des produits à venir, une telle constatation doit inciter à la persévérance.

Quoiqu'il en soit, que l'on s'adresse à l'impramine ou aux inhibiteurs de la mono-amino-oxydase, on constate qu'ils ont chacun leurs particularités propres et leur syndrome thérapeutique.

L'expérimentation de tels produits nous paraît relativement facile, car :

- en général, les états dépressifs se révèlent reversibles dans 50 % des cas si le produit est actif,
- il est impossible de choisir des indications particulièrement valables (mélancolies),
- la suspension de la thérapeutique est facilement suivie de rechute, ce qui donne plus de certitude dans les résultats acquis.

—

../..

LES PSYCHODYSLEPTIQUES

Ces drogues, encore appelées hallucinogènes ou délirogènes, ont eu, jusqu'à présent, un intérêt plus expérimental qu'elles n'ont reçu d'applications cliniques. Notons cependant l'intérêt des "chocs" mescaliniques et au LSD 25 du point de vue diagnostic. Outre l'intérêt déjà signalé, leur synergie ou leur antagonisme avec d'autres substances présente un très grand intérêt. C'est ainsi que les psychostimulants facilitent, en général, leur action, tandis que les phénothiazines en sont des antagonistes. De toute manière, nous ne nous dissimulons pas que dans ce domaine, le problème humain se pose avec une acuité majeure. Il est évident que l'induction de psychoses expérimentales et leur évolution dirigée par actions pharmacodynamiques, peuvent laisser espérer de substantiels apports à la psychopathologie et à la thérapeutique psychiâtrique. C'est à la lumière de ces dernières considérations que nous avons étudié le 7360 RP. Il est évident que cette expérimentation doit s'assurer des garanties nécessaires ; la surveillance doit être très minutieuse et l'observation clinique rigoureuse. Cette étude nous paraît comme étant facile, nous trouvant devant un produit dont les actions sont très proches d'un produit connu, toute la difficulté de l'épreuve se résumant à comparer les effets du produit à ceux de la mescaline ou du LSD 25.

Il ne fait pas de doute que cette expérimentation est des plus délicates; sur un plan humain, a-t-on le droit de la pratiquer ? Il serait souhaitable que le médecin expérimente sur lui ces drogues avant de les appliquer aux malades encore que cette auto-expérience ne soit pas la condition suffisante aux essais cliniques systématisés.

—

Nous avons donc essayé de déterminer une technique répondant aux exigences d'une expérimentation s'entourant des garanties les plus rigoureuses. Nous avons ensuite donné un aperçu des différents produits psychotropes et de la plus ou moins grande difficulté de leur étude. En bref, le problème méthodologique est posé, examiné et une première tentative de résolution a été apportée.

../..

Nous nous sommes placés dans la position la plus favorable à notre sens, celle du médecin disposant d'un service d'hôpital psychiâtrique. Nous avons ébauché le cas de la post-cure et entrevu le rôle des adjoints du médecin, mais nous avons passé sous silence, jusque là, l'expérimentation des associations thérapeutiques et l'évolution des essais sous psychothérapies. Ces problèmes, sans constituer l'essentiel de la question, devront tout de même être brièvement évoqués. Ce sera le but de notre quatrième chapitre : Les Conditions de l'Essai.

Chapitre IV

LES CONDITIONS DE L'ESSAI

Nous avons défini une technique en considérant un cas bien défini, celui d'un malade d'âge moyen, hospitalisé dans un service de psychiâtrie. Non seulement, pour un tel malade, il convient de considérer comme nous l'avons déjà laissé entrevoir, des interactions avec le milieu, mais encore, il sera possible de l'intégrer dans une expérience plus étendue, au stade du groupe et même du pavillon. Mais ce cas, s'il est le plus courant, n'est pas unique. L'expérimentation pourra être envisagée selon des variantes tenant soit au sujet, soit au milieu dans lequel elle se déroulera.

L'ESSAI SELON LES SUJETS

1. Selon l'âge

1/ Chez les vieillards

La thérapeutique peut chercher soit à stabiliser ou même à améliorer l'état de déficit intellectuel et nous ne nous attarderons pas sur les nombreuses publications qui ont trait à des médications énergisantes, anabolisantes, hormonales substitutives, etc ... Bien souvent, le traitement ne peut être que symptomatique, luttant soit contre l'inhibition, soit contre l'anxiété et l'état de subexcitation, sans oublier les bouffées confuso-oniriques. L'emploi de toutes les drogues sédatives nouvelles se heurte au problème de la tolérance infiniment moindre et extrêmement variable d'un sujet à l'autre. C'est dire l'importance que va revêtir dans ce cas, la phase de recherche de tolérance.

2/ Chez l'enfant

On sait que l'on peut observer des incidents particuliers, des réactions inattendues.

../..

Les posologies, rapportées au kilo de poids, sont souvent plus fortes chez l'enfant que chez l'adulte. Les indications également sont différentes ; c'est ainsi que l'expérimentation de produits psychotoniques peut être des plus fructueuses lorsque se pose le problème de la capacité d'apprentissage. Les troubles du caractère sont également des indications de choix chez l'enfant, sans qu'il soit toujours possible de prévoir à quel type de drogue (tonique, tranquillisante, sédative), il faudra s'adresser.

2. Selon le sexe

L'homme semble être préférable pour l'expérimentation, si on le considère en regard de la femme. Chez cette dernière, le cycle menstruel pose un double problème pour l'expérimentateur, problème pathogénique et problème thérapeutique. L'activité génitale de la femme joue un rôle important tout au long de son existence, et chacune de ses étapes peut créer une prédisposition au développement d'une psychopathie, troubles caractériels de l'établissement des règles, bouffées délirantes de la puberté, psychoses puerperales, dépressions de la ménopause, pour ne citer que les plus spectaculaires. Il conviendra donc, lors des expérimentations, de tenir compte de ces faits et de leur accorder l'importance qui leur revient ; ainsi, dans l'essai d'un tranquillisant chez une femme en phase d'activité sexuelle, il sera nécessaire de ne point se laisser égarer et de ne point conclure trop hâtivement, en négligeant les exacerbations et les rémissions des symptomes rythmées par la période du cycle menstruel.

L'emploi de substances psychotropes pose également un second problème, celui de la perturbation des règles et même souvent de leur suspension, facteur important qui retentira certainement sur le profil de la maladie et dont on devra aussi tenir compte. On voit la complexité des interactions toujours possibles entre pathogénie-biologie et thérapeutique, ceci sans même envisager les cas où le produit à tester est un dérivé hormonal mâle ou femelle qui, outre son action propre, aura des retentissements secondaires importants. Ces considérations sont également valables pour l'homme, mais à un degré moindre, on ne l'oubliera pas.

../..

3. Selon les conditions physiologiques

Le cycle menstruel a été évoqué avec le sexe.

L'activité sexuelle est ici à considérer. L'emploi de drogues psychotropes pouvant réduire, supprimer ou augmenter l'appétit sexuel, il conviendra de tenir compte de ces données lors de l'observation minutieuse du malade telle que nous l'avons préconisée, ces changements pouvant s'exercer dans le sens sédatif ou excitant.

La grossesse a également soulevé des problèmes : s'il est certain que cet état retentit fortement sur le psychisme, il n'apparaît pas cependant comme devant exclure l'emploi de psychotropes. Des neuroleptiques, tels que la chlorpromazine et la prochlorpémazine ne sont-ils pas à la base des traitements institués pour les vomissements des premiers mois.

4. Selon l'état somatique et psychique

Nous ne reviendrons pas sur les conditions d'éthique et de prudence déjà exposées ; rappelons simplement que le malade devra recevoir un produit si ce dernier est susceptible de l'améliorer. En matière de pathologie, évoquons le cas d'hospitalisés atteints de maladies "incurables" (lencoses, néoplasmes, maladie de CHARCOT, maladies de PICK, etc ...) ; l'emploi et l'essai de psychotropes sera recommandé tant pour leur action psychiâtrique qu'anti-algique dans certains cas. Pour les épileptiques, le fait est plus évident ; citons seulement les immenses avantages de la prochlorpémazine pour les malades, sans se dissimuler les précautions à prendre, certains psychotropes étant épileptogènes.

Ainsi, non seulement chaque "circonstance psychiâtrique" constitue-t-elle un cas particulier, mais encore, le contexte somatique de ce cas est lui aussi une individualité ; il faudra en tenir compte ; c'est dire, à nouveau, la somme de science et d'expérience que devra posséder le clinicien qui se livre aux essais et les garanties dont il devra s'entourer.

—

../..

L'ESSAI SELON LA SITUATION DU SUJET

1. Situation hospitalière

1/ Extension de l'essai individuel au groupe

On peut se demander s'il ne serait pas souhaitable d'étudier le médicament en fonction d'un groupe de sujets auxquels il serait prescrit. On sait avec quel profit les neuroleptiques ont été appliqués aux thérapeutiques pavillonnaires (RECAMIER) et BALUET ne parle-t-il pas de "réactions en chaîne" à l'intérieur d'un service. Le traitement fait partie intégrée des conditions d'environnement dont nous parlions en introduction et, à condition d'avoir franchi les différents stades d'une expérimentation préalable, il nous apparaît quelquefois souhaitable de traiter les malades d'un pavillon d'une manière systématique lorsque l'on pense que les avantages de ce traitement collectif peuvent l'emporter sur les inconvénients. Il est possible de penser qu'une substitution de la chlorpromazine par la prochlorpémazine ou même la thiopropérazine amenerait moins de somnolence et améliorerait les activités de réadaptation sociale. Tout aussi souhaitable est l'étude du remplacement d'un produit dont l'action sédative se manifeste accompagnée de signes parkinsoniens par un produit engendrant à la fois moins de somnolence et d'effets parasites. Cette extension préconisée peut avoir lieu non seulement dans l'espace (un pavillon entier) mais également dans le temps, la substitution systématique du 7162 RP au Fofranil (Imipramine) pendant une période donnée, permettant, après la sortie des malades, d'effectuer la comparaison des inconvénients des deux produits et de la fréquence des rechutes en regard de la durée des consolidations.

A propos d'un psycho-analeptique, le 8228 RP (phacétopérane), nous avons recherché une forme de codification dans l'appréciation des comportements sur lesquels nous désirons agir, tout en améliorant les activités ergothérapiques.

Exemple : le pavillon F ..... est composé essentiellement de malades déficitaires : arriérés, schizophrènes chroniques stabilisés par les neuroleptiques, quelques paralytiques généraux, quelques malades séniles et déments alcooliques.

../..

Il s'agit d'une population relativement stable et pour laquelle des essais d'ergothérapie simple ont été entrepris sans qu'il n'y ait jamais plus de 10 à 15 malades (en dehors d'une dizaine de malades toujours occupés au pavillon) qui s'y intéressent sur les 63 malades du pavillon.

De cette passivité, on peut se demander si elle est le fait de la maladie résiduelle, de l'héritage, de l'aliénation asilaire ou du parkinsonisme et de la sédation psychique induits par les neuroleptiques reçus par 60 % des malades. De toute façon, c'est contre cette passivité que l'on tente un essai par un psycho-analeptique, le 8228 RP. Les infirmiers sont invités à donner leur avis chaque jour pendant la thérapeutique, en décomptant en particulier le nombre de malades qui cherchent à s'occuper, en donnant leur nom, en rapportant leur comportement sur différents points : propreté, alimentation, communication avec l'entourage, etc ... et, à l'insu du personnel, le traitement débute par des placébos.

Des réunions ont lieu entre le médecin et les deux équipes (matin et après-midi) des infirmiers et, au début, on note des appréciations empreintes d'un caractère de doute. "Peut-être que tel malade serait plus actif ? Un autre a vomi ? ...". Toujours à l'insu des infirmiers, le médicament actif est prescrit au quinzième jour.

On observe alors une modification très nette parmi certains malades, 4 parmi eux manifestent plus de tendance à s'occuper, mais au cinquième jour, les choses sont sensiblement revenues à l'état où elles étaient antérieurement. A noter ici que les doses employées avaient été trop faibles : 2 comprimés à 5 mg par jour, un le matin et l'autre à midi. Au 25ème jour de l'expérimentation, on double les doses et à nouveau on observe une diminution de l'inhibition et un meilleur accrochage au travail thérapeutique chez les mêmes malades.

Cette amélioration est également de courte durée. Contrairement à ce qu'on aurait pu penser, on n'a pas observé de troubles du sommeil (selon les notations des veilleurs), pas d'accroissement des disputes entre malades, mais, par contre, une majoration de la fréquence des crises d'épilepsie qui apparaît nettement par rapport aux mois passés.

../..

2/ Le rôle du service hospitalier

Il nous est apparu que les essais cliniques d'un nouveau médicament ne peuvent être menés à bien que si l'ensemble du service hospitalier y est favorable, c'est-à-dire s'il n'y a pas de résistances internes susceptibles de dénaturer les résultats. A l'inverse, il a été remarqué que le désir d'utiliser des produits nouveaux, par la valorisation qu'entraine cette conduite, peut "magifier" quelque peu, les circonstances de leur application clinique et donner des améliorations plus virtuelles que réelles. Il nous semble qu'il faut fréquemment procéder à une analyse du milieu thérapeutique faisant la part de l'appréhension (pour les crises excito-motrices par exemple), de l'enthousiasme (premières applications de l'Imipramine), des attitudes de projection, d'identification ou d'hostilité au thérapeute qui feront qu'en définitive le médicament ne sera jamais l'objet neutre que nous souhaiterions qu'il soit. Il est possible souvent d'en faire prendre conscience et aussi, on peut être sûr qu'une certaine critique présidera aux commentaires du personnel.

Nous avons effectué une enquête rétrospective dans le service auquel nous collaborons et remontant à 1953, époque à laquelle la chlorpromazine est apparue. Son emploi, au cours des trois années qui suivirent, à des doses relativement croissantes, permit, par paliers, de ressocialiser progressivement un nombre croissant de malades, dont le long passé morbide et souvent l'absence de tout contact humain, pouvait faire croire à une affection irréversible. Le personnel a donc vécu une période de profonde transformation, d'autant que ce succès s'accompagnait d'efforts sur le plan des relations sociales et des techniques d'environnement. Il y a là un côté valorisant pour le personnel et gratifiant pour le thérapeute qui permet de resserer les liens entre le personnel et le médecin. Il a dès lors été logique de rechercher une continuation à ces progrès, en essayant de nouvelles thérapeutiques. C'est ainsi que se sont trouvés introduits de nouveaux médicaments dans les pavillons. Ce sont ces considérations qui nous ont amenés à prendre en quelque sorte position dans le problème éthique et qui nous ont fait prendre conscience du fait que le médecin n'est pas seul en face de sa conscience lorsqu'il dirige un service hospitalier.

../..

Toutefois, avec l'emploi de nouvelles thérapeutiques, il nous est apparu comme évident qu'à la longue, des inconvénients devaient forcément apparaître et ce sont ces éventualités qui ont forgé notre conception des réunions d'équipes. Les problèmes posés par un service sont multiples, comportement des malades, rapports avec l'administration de tutelle, activités de groupes, etc ... Le médecin a tout à gagner d'apprendre de ceux mêmes qui sont confrontés à ces problèmes, et souvent même à ces difficultés, ce qu'ils sont. C'est précisément le but des réunions communes que de débattre de ces différents aspects du fonctionnement d'un service. Les liens qui unissent le personnel deviennent plus étroits, plus confiants, les relations sont moins entachées du caractère d'autorité et, par là, s'expriment plus librement et en profondeur, sans passer par la "voie hiérarchique". Il va de soi que dans les débats soulevés lors des réunions d'équipes, le problème de l'expérimentation thérapeutique devait tôt ou tard, être abordé. Les craintes qui avaient pu être formulées n'étaient pas fondées, au contraire : l'opinion du personnel était favorable, d'une part, il ne cachait pas sa satisfaction de manipuler des drogues non encore commercialisées, d'autre part, les propos rapportés par les malades eux-mêmes témoignaient de la confiance de ceux-ci et même de leur recherche à se faire traiter par ces produits nouveaux (ce qui constitue déjà une sorte de consentement). Notons aussi que l'avis exprimé au cours de ces réunions sur la valeur globale d'un produit à l'essai depuis un an ou plus, corrobore souvent l'avis du médecin fondé sur la somme des observations réunies pendant la même période.

En définitive, nous dirons que les essais thérapeutiques ne peuvent valablement se dérouler que si la liaison (selon l'expression de RECAMIER) entre malade et personnel d'une part, et entre personnel et médecin de l'autre, est étroite. En d'autres termes, il faut réduire les distances entre les uns et les autres pour que circule librement le matériel issu des essais cliniques. Le médecin devant être en mesure de recevoir la critique éventuelle du personnel concernant l'utilisation par trop prolongée de produits inactifs, cette étroite collaboration aura donc de plus, l'avantage de le mettre en garde contre les abus involontaires.

../..

2. Situations extra-hospitalières

1/ En post-cure

En ce qui concerne les médicaments délivrés aux malades sortis, il convient de se montrer extrêmement prudent, les produits ne pouvant être remis qu'après obtention du visa ministériel par le laboratoire. Pourtant, l'intérêt de ces essais thérapeutiques élargis n'est pas à démontrer. Le maintien d'une rémission par un neuroleptique ou un thymoleptique nouveau, les rechutes, assez fréquentes lorsque le malade ne demande pas le renouvellement de son stock, l'appréciation possible de semaine en semaine ou de mois en mois, du résultat maintenu au sein même du milieu social, sont autant d'éléments d'information indispensables à la connaissance complète des possibilités d'une nouvelle thérapeutique. C'est encore l'exemple des psycho-stimulants prescrits lors d'une reprise du travail, celui des médications substitutives administrées aux anciens buveurs, celui des incidents qui n'apparaissent qu'après des mois de traitement.

Sur le plan pratique, une provision de médicament est remise au malade lors de sa sortie et il lui est demandé de renouveler le stock à épuisement. Lorsqu'il existe un déficit intellectuel, c'est à la famille que le médicament est remis, une décharge est signée à l'intention de l'hôpital et l'ordonnance mentionne les précautions indispensables d'usage.

2/ En cure ambulatoire

Il semble difficile de se passer, même pour un médicament destiné principalement à l'usage hospitalier, de l'enseignement donné par la prescription directe de praticien à malades. Il faut toutefois reconnaître que les difficultés sont multipliées. Une psychose nécessite souvent l'hospitalisation, le malade se justifiant trop souvent par les effets secondaires pour abandonner soit la thérapeutique, soit même le médecin. En conséquence, les essais cliniques en cure ambulatoire suivent souvent une voie différente de ceux qui sont poursuivis en milieu hospitalier. On recherchera par exemple moins l'effet dans les psychoses que l'action tranquillisante dans les états névrotiques.

../..

Même lorsqu'un produit anti-dépresseur est prescrit dans les mêmes indications à l'hôpital et en cures ambulatoires, les conditions de son administration restent très différentes, doses massives d'emblée à l'hôpital (recommandation de KUHN), doses progressives à l'extérieur par exemple.

Cette forme d'expérimentation nous semble particulièrement utile car elle permet d'aborder des troubles bien connus des praticiens mais peu souvent rencontrés à l'hôpital: troubles du caractère, psychopathologie de la vie quotidienne, tension familiale sans parler de certains types de phobies, qui par définition, fuient l'hôpital.

L'ESSAI DE SECONDE MAIN

Il s'effectue, en général, avec plus de sécurité ; les données établies par d'autres expérimentateurs sont de précieuses références qu'il s'agira de confirmer ou d'infirmer en même temps qu'on étendra la gamme des indications thérapeutiques. Toutes les données pharmacologiques et, en particulier, la toxicité chronique, restent indispensables. Mais dans tous les cas, l'application clinique commencera avec des doses inférieures à celles qui sont recommandées. C'est ainsi que l'iproniazide avait été, au début, recommandée à des doses trop fortes ; il semble bien que les incidents, voire les accidents (FOUCHS), qui ont été rapportés soient dus à des surdosages. A l'inverse, la promazine avait été donnée par les premiers expérimentateurs américains comme agissant à la dose de 100 mg, alors qu'il nous fut nécessaire de monter très rapidement à des doses de l'ordre de 500 à 1000 mg pour observer les premiers effets neuroleptiques valables.

L'ESSAI DES PRODUITS CORRECTEURS

Nous serons relativement brefs, n'ayant en vue que les produits pouvant agir sur les conséquences psychiques des substances psychotropes : somnolence due aux neuroleptiques, états d'excitation dus aux thymoleptiques, etc ... Ces essais peuvent paraître faciles étant donné généralement l'atoxicité des produits proposés.

../..

En fait, l'expérimentation thérapeutique vient ajouter une coordonnée supplémentaire à un problème déjà délicat, celui de l'action thérapeutique d'un médicament princeps sur une psychose. En conséquence, de tels essais demandent une surveillance clinique et, si possible, un contrôle des résultats pour être pleinement valables. Citons en exemple le problème actuellement contesté de savoir si les anti-parkinsoniens diminuent ou non l'effet thérapeutique des neuroleptiques.

LES PRODUITS NOUVEAUX EN ASSOCIATION THERAPEUTIQUE

S'il est déjà difficile de se faire une idée précise de l'action de chaque médicament, de "le mettre à sa juste place" dans la gamme des produits dont nous disposons, vouloir parler d'association thérapeutique peut paraître une véritable gageure. Cependant, ce problème n'est pas nouveau, que l'on se rappelle les nombreux produits que l'on associait, par exemple, à l'électro-choc avant l'apparition de la chlorpromazine (coramine, nicyl, hydergine, etc ...). Quant aux associations médicamenteuses, elles ne sont pas tout-à-fait récentes : nous n'en voulons, pour preuve, que l'évocation des traitements de l'épilepsie et du delirium tremens.

1. Associations médicamenteuses

L'exemple que l'on peut en donner est celui de l'association préconisée par DELAY et coll. de l'Imipramine à la lévomépromazine. Nous retrouvons ici le problème un peu particulier de l'association d'un produit actif avec un correcteur.

Il s'agira de dégager les combinaisons qui paraissent présenter un réel intérêt et constituer un progrès par rapport aux médicaments isolés. Parmi ces associations, celles qui unissent des produits dont les activités sont très différentes, voire opposées, semblent les plus intéressantes. Dans ce cas semble jouer non seulement une synergie médicamenteuse avec même une potentialisation des produits, mais encore une véritable prévention, voire une correction réciproque.

../..

Elles devront en outre permettre de nuancer à l'infini et d'individualiser au maximum la thérapeutique en fonction de l'aspect symptomatique et évolutif du trouble mental, du terrain, et de sa façon de réagir au traitement.

Cependant, en aucun cas cette pratique ne devra faire négliger l'aspect psychologique et social de la maladie mentale, tout au plus dans une infinité de cas (états névrotiques, psychoses mineures) la chimiothérapie devra-t-elle avoir pour seul objectif une amélioration du contact avec le malade et, dès lors, la possibilité d'une fructueuse action psychothérapique.

2. Associations biologiques

Les neuroleptiques et autres psychotropes peuvent être associés au traitement insulinothérapique ainsi que l'a recommandé REQUET ; l'appréciation des résultats ne saurait se faire que sur une période suffisamment longue, et dans des conditions de comparaison qui introduisent un contrôle. Rappelons aussi les essais de neuroleptiques associés aux hormones (HYVERT), aux vitamines (BERTHIER, DUC) etc ....

3. Associations physiothérapiques

L'exemple en est la contre-indication de la sismothérapie au cours d'un traitement par réserpine. Il est certain qu'un expérimentateur ne saurait préconiser l'emploi d'un produit nouveau s'il risque d'être utilisé en association avec une autre thérapeutique psychiâtrique considérée comme très valable et dont on n'a pas éprouvé antérieurement les effets simultanés.

4. Associations avec les activités sociales

Pratiquables surtout dans les hôpitaux psychiâtriques. Il s'agit d'un facteur dont on ne saurait minimiser l'importance dynamique au cours des traitements médicamenteux, en particulier neuroleptiques, des malades atteints de psychoses. A un certain niveau de récupération, le malade est pris dans l'engrenage d'une socio-thérapie dont on ne doit le détourner, même au nom de la rigueur scientifique. L'ambiance psychothérapique de groupe démultiplie l'action du médicament, encore faut-il que celui-ci soit actif.

../..

D'autres pratiques, telles que les sorties organisées, les permissions passées en famille, voire seulement la visite de ces familles à l'hôpital, peuvent venir perturber les traitements et faire croire, soit à des rechutes, soit à des améliorations spectaculaires par ces seules interventions d'ordre psychologique. A nouveau apparaît la nécessité d'une observation tenant compte de tous les facteurs agissants.

5. Associations avec la psychothérapie

Ce sujet a déjà été abordé par GUYOTAT, et nous rappelons seulement que, selon l'expression de BALINT, au cours de la psychothérapie, "le médecin se prescrit lui-même". Il s'agit bien d'une association thérapeutique et le médecin doit avoir une conscience aussi approchée que possible du rôle qu'il joue vis-à-vis de son patient. Selon les cas, le médicament peut être considéré comme un bon ou un mauvais objet, comme gratifiant, ou, au contraire, frustant (en particulier par ses effets secondaires); l'action peut être plus ou moins magifiée et le jugement objectif des modifications subjectives intervenant chez le malade, partie par l'effet du médicament, partie par l'effet du thérapeute, est, on le conçoit, assez souvent malaisé. Encore faut-il ajouter que dans ce domaine des psychoses, l'appréciation des "symptômes" est plus facile que pour les névroses.

—

Nous nous rendons compte que de nombreux problèmes ont été évoqués. Nous avons tenté d'exposer une technique d'essai thérapeutique des substances psychotropes, répondant le plus possible aux exigences d'un travail complet. Par l'emploi des produits nouveaux, on obtient parfois des résultats, mais l'interprétation de ces résultats reste un domaine d'exploration difficile.

Qu'il nous soit permis de conclure sur un extrait du discours prononcé en introduction aux entretiens franco-allemands de Thérapeutique psychiâtrique (hôpital du Vinatier, 21, 22 Novembre 1959)

../..

" PINEL a fait tomber les chaînes de nos aliénés. Les " neuroleptiques ne sont pas des camisoles chimiques, mais des moyens " thérapeutiques puissants en neuro-psychiâtrie qui modifient l'am- " biance de nos hôpitaux psychiâtriques.

" Mais, pour libérer nos "asiles de fous" du tabou qui " pesait sur eux, l'emploi de ces médicaments doit se faire dans un " cadre architectural rénové et non carcéral, et surtout avec une " meilleure compréhension de la technique des relations humaines.

" C'est en donnant un supplément d'âme à nos techniques " scientifiques que nous rendrons la "liberté" à nos malades mentaux " en permettant leur réadaptation sociale".

Professeur Jean DECHAUME.

Chapitre V

LE CONTROLE DES ESSAIS

En terminant l'étude du problème éthique, nous souhaitions que l'expérimentateur puisse accéder à un travail d'équipe avec contrôle collectif où il serait utile de prouver la franchise absolue des résultats obtenus.

LE TRAVAIL EN EQUIPE

Nous l'avons dit dès le début de ce travail, une expérimentation clinique qualitative prête le flanc à la critique précisément par son aspect artisanal, ses moyens limités ; un seul expérimentateur ne peut faire d'essais complets pour un produit que dans un espace de temps relativement long. Or, il se trouve que tout ce que nous venons de dire sur les formes d'expérimentation des différents médicaments psychotropes se réfère à une expérience non pas individuelle mais collective. Il fallait, comme en bien d'autres domaines de la recherche actuelle, un travail d'équipe pour mener à bien ces essais.

C'est en somme l'activité du Comité Lyonnais de Recherches Thérapeutiques que nous avons essayé de schématiser dans les pages précédentes. Au cours des réunions mensuelles, chaque membre fait part de ses essais concernant un produit donné et cette technique de routine, bien souvent, se révèle pleine d'intérêt. Tel incident rare est confirmé par une autre observation, telle activité reconnue dans un syndrome particulier entraine un autre observateur à essayer sur un cas semblable. L'ensemble des malades, notons-le, que les médecins du Comité ont en charge, dépasse 3 000. Les points de vue s'affrontent sur les doses, les incidents, les effets thérapeutiques.

Au cours de chaque réunion naissent des hypothèses immédiatement applicables et dont la mise à l'épreuve sera discutée à la réunion suivante.

../...

Nous pourrions multiplier les exemples qui prouveraient que le champ d'un produit s'est trouvé élargi par la seule formulation d'opinions exprimées sous une forme souvent dubitative : chacun, soit en vertu de ses sphères d'intérêt, soit en vertu de la qualité des malades qu'il a à traiter, s'intéresse plus particulièrement, mais non exclusivement, à un ou plusieurs problèmes et se documente en conséquence.

Lorsque le nombre des observations est suffisant, il est procédé à des bilans qui pourraient se référer aux trois étapes dont nous avons parlé. En fait, la première étape, portant sur un nombre d'observations souvent assez faible, fait l'objet d'un simple compte-rendu, alors qu'aux étapes suivantes, il est établi des rapports précis où sont confrontés les doses en fonction de l'activité thérapeutique et des phénomènes secondaires, en même temps que se dégagent les indications insuffisamment explorées.

Un tel travail d'équipe demanderait également qu'on analyse ses conditions de fonctionnement. Nous indiquerons simplement que chacun, tout en étant libre d'expérimenter le produit de son choix, reste sur un plan d'égalité avec les autres membres du groupe. Il est rare qu'à l'épreuve de ce travail collectif une erreur d'appréciation survive plus de quelques mois.

LES METHODES STATISTIQUES

Elles constituent à notre avis le stade ultime de l'expérimentation thérapeutique, celui qui viendra en principe confirmer l'appréciation qualitative des résultats par les conditions de rigueur imposées aux essais. On ne saurait, en effet, soumettre des malades en grand nombre à une étude statistique sans que le médicament ne se soit révélé efficace et bien toléré.

PICHOR, à Bâle, a émis l'avis que ces méthodes ne doivent être utilisées que pour vérifier les hypothèses et comme complément à la clinique. Notre objet ne sera pas de reprendre le problème qu'il a su si bien exposer ; nous nous contenterons de faire quelques remarques.

../..

Les procédés les plus utilisés sont ceux du "double blind" quand le nombre de malades est élevé et celui des "matched groups", (groupes appariés), quand ce nombre est relativement faible.

Les méthodes statistiques permettent seules d'éliminer les effets de halo ou l'effet placebo ; elles apportent des précisions nécessaires sur les effets des différents produits, permettent la comparaison entre les diverses thérapeutiques ou leur association, ouvrant la voie à la recherche systématique. Certains ont utilisé avec profit, à la suite de PICHOT, l'échelle de WITENBORN. Cependant, on peut adresser aux échelles de comportement la critique qu'en avait fait FLUGEL-BENTER à Berlin. Elles ne permettent pas de tenir compte des données capitales de l'anamnèse, de l'hérédité et des modifications somatiques.

Il s'agit de procédés précis, minutieux, exigeant une méthode de dépouillement très soigneuse; les renseignements qu'ils donnent sont jugés valables en fonction des calculs statistiques. Cependant, ils n'échappent pas à certaines critiques, dont les plus graves sont la longueur des essais, la possibilité pour certains incidents d'échapper à la systématisation préalable, la rigidité du déroulement, la création possible d'un écran entre le malade et le médecin, et souvent, les difficultés d'application pratique. Par ailleurs, bien souvent, de tels protocoles ne réussissent qu'à retrouver les résultats auxquels d'autres auteurs étaient antérieurement arrivés par la voie empirique. Du moins donnent-ils une certitude.

Chapitre VI

EXPOSE DE DEUX ESSAIS THERAPEUTIQUES AUXQUELS NOUS AVONS COLLABORE

1/ Essais thérapeutiques d'un nouvel anti-dépressif sédatif dérivé de l'iminodibenzyle : le 7162 RP

2/ Utilisation du méprobamate injectable chez 45 malades hospitalisés en milieu psychiâtrique.

—

Au cours de notre exposé, nous avons envisagé l'essai des anti-dépressifs aussi donnerons-nous l'exemple de l'emploi du 7162 RP, sans revenir sur les données techniques.

Quant au méprobamate, avant d'envisager son utilisation, qu'il nous soit permis d'exposer quelques considérations sur les difficultés posées par l'essai thérapeutique des tranquillisants.

Leur emploi est favorisé par la présence d'un service libre où se trouvent des malades généralement névrotiques qui peuvent bénéficier des drogues dont on peut dire dans l'ensemble qu'elles ont une action assez élective sur les différentes formes d'angoisse névrotique.

Par ailleurs, ces malades seront susceptibles d'être suivis à l'extérieur avec la médication administrée en post-cure.

Ces essais sont très compliqués par l'intervention du facteur personnel et c'est là le moment de rappeler à nouveau l'expression de BALINT "Le médecin se prescrit lui-même"; mais cette complication n'est pas une impasse ; il existe deux possibilités de la tourner, soit utiliser des méthodes statistiques portant sur les grands nombres, soit entrer de plein pied dans la relation médecin-malade, pour apprécier à un moment donné la situation transférentielle, l'effet thérapeutique sur l'énergétique psychique et en particulier sur les pulsions.

Nous ne pouvons pas entrer plus profondément dans les détails et pour l'étude que nous avons faite du méprobamate injectable nous nous en sommes tenus à une appréciation clinique.

../..

1/ ESSAIS THERAPEUTIQUES D'UN NOUVEL ANTI-DEPRESSIF SEDATIF DERIVE DE L'IMINODIBENZYLE : LE 7.162 RP

L'exemple du 7 162 RP est une bonne illustration des points de vue que nous avons développés précédemment : bonne relation entre le laboratoire et la clinique, connaissance des structures chimiques, méthodologie des essais cliniques, comparaison avec d'autres produits déjà connus ...

Le 7 162 RP est né de la tentative de réunion sur une même molécule des propriétés anti-dépressives de l'imipramine et des propriétés anti-dépressives et sédatives de neuroleptiques sédatifs telle la lévomépromazine. On obtenait, en conséquence, une imipramine avec chaîne aliphatique ramifiée. Nous avons vu précédemment que cette ramification de la chaîne aliphatique donnait des propriétés non seulement anti-dépressives, sédatives, mais aussi anti-histaminiques et qu'elle s'opposait également à la survenue de parkinson thérapeutique. On était donc, "a priori", en droit de supposer que le 7 162 RP serait mieux toléré que l'imipramine, du moins pour certains effets secondaires.

Au laboratoire, le 7 162 RP a montré des propriétés sédatives qui sont inconnues avec l'imipramine et en même temps des propriétés stimulantes, comme, par exemple, le réveil plus rapide chez les animaux traités que chez les animaux témoins après un électrochoc. Sous un autre aspect, on peut penser que le 7 162 RP est intermédiaire entre l'imipramine et les neuroleptiques sédatifs, c'est ainsi qu'il provoque un abaissement de la température centrale chez les animaux traités.

Des essais de tolérance eurent lieu chez un certain nombre de malades, en particulier par substitution à l'imipramine d'une dose égale de 7 162 RP en suivant la numération globulaire, la formule sanguine, le pouls, la tension et la température, en pratiquant également des injections intra-musculaires qui semblèrent mieux supportées que ne le sont celles de la chlorpromazine.

../..

Ces essais, réalisés dans de bonnes conditions de tolérance, dans quelles indications fallait-il essayer le 7 162 RP ? Il est évident que le clinicien avait recherché avec ce produit un renforcement des propriétés anti-dépressives et que c'était dans les dépressions qu'il convenait de commencer les essais. Les mélancolies sont incontestablement les états dépressifs les plus typiques, en particulier les dépressions mélancoliques où la communication avec le malade est conservée. Par ailleurs, cette affection lorsqu'elle guérit (par exemple sous l'effet des électrochocs ou même de l'imipramine), le fait d'une façon spectaculaire. Il reste certainement la possibilité de coïncidence puisque la mélancolie est susceptible, très fréquemment, de guérisons spontanées, mais il y avait lieu de penser qu'après plusieurs essais positifs un tel risque pouvait être légitimement éliminé en faveur de l'action bénéfique du produit.

Toutefois, au hasard des admissions, il nous a fallu traiter d'autres malades que des déprimés mélancoliques, telles par exemple des mélancolies anxieuses, des mélancolies délirantes et même des dépressions légères, admises en service ouvert et que l'on qualifie généralement de dépressions névrotiques.

Les essais de tolérance avaient montré que le produit était bien supporté, mais une des malades, traitée antérieurement par imipramine, avait rechuté lors de l'emploi de doses égales de 7 162 RP. Rapidement, au cours des essais, nous avons constaté qu'il était nécessaire d'employer les doses plus fortes de ce nouveau produit, environ deux fois plus que d'imipramine. Certes, les doses restent en deça des doses utilisées avec les dérivés de la phénothiazine, mais on pouvait se demander, au début des essais, comment serait supporté, à la dose de 400 à 500 mg par jour, ce dérivé de l'iminodibenzyle. Des examens biologiques ont donc été pratiqués systématiquement sur ces premiers malades, soit que l'on recherche une toxicité sur les tissus généralement les plus sensibles : éléments blancs, foie ..., soit que l'on oriente les essais par rapport à ce que l'on savait déjà de l'imipramine : augmentation des phosphatases alcalines, éosinophilie, ...

../..

C'est un exemple où la connaissance du syndrome thérapeutique d'une substance voisine peut venir aider à la détermination du syndrome thérapeutique d'une nouvelle substance.

En retraçant la chronologie de ces essais, nous ne pouvons qu'en rester aux généralités, sauf pour développer certains points particuliers qui illustrent notre propos. Nous dirons donc simplement que les essais du 7 162 RP comme anti-dépressif furent des plus concluants et que, rapidement, les indications purent s'élargir à toutes les formes de dépression, sauf lorsque l'intensité des idées de suicide nécessitait le recours aux électrochocs d'urgence. En ce qui concerne les autres indications éventuelles, elles ne purent être dégagées que progressivement, à la faveur de nouveaux malades admis, restant convaincu qu'en ce domaine, les états mentaux pathologiques d'apparition relativement récente, sont plus susceptibles de démontrer la valeur d'une drogue que si celle-ci s'adresse à des cas chroniques.

Pour ce qui est, par exemple, des dépressions liées à la schizophrénie, nous en eûmes seulement deux cas qui furent influencés en partie et il convient donc d'attendre pour pouvoir faire de ce syndrome une indication du 7 162 RP. Occasionnellement, nous avons traité un cas de catatonie sans obtenir aucun résultat. Il est vrai que dans cette indication, nous recherchions avec le produit une action anti-psychotique (au sens d'anti-schizophrénique) plus particulièrement qu'anti-dépressive.

Pour ce qui est des effets secondaires, il nous a été possible d'en dresser progressivement une liste en affectant chaque incident d'un coefficient de fréquence en fonction du nombre d'observations (25 rédigées) que nous avons établies. Mais le 7 162 RP est un produit assez peu différent d'un produit connu, l'imipramine ; c'est surtout par rapport au syndrome thérapeutique de l'imipramine que nous avons dressé cette liste d'incidents. C'est ainsi que l'on a constaté une somnolence beaucoup plus fréquente de l'asthénie, quelquefois un peu de pâleur, rarement une chute tensionnelle, un meilleur sommeil, une diminution des préoccupations anxieuses, toute symptomatologie qui différenciait le 7 162 RP de l'imipramine, mais qui en même temps, rapprochait ce produit de la lévomépromazine et des neuroleptiques à propriétés sédatives.

../..

Nous avons aussi observé des incidents neurologiques et psychiâtriques: Des tremblements, une instabilité de la marche avec rétropulsion, une dysarthrie associée à la dysmétrie, sans parler des troubles de l'accomodation de l'hypo-sialorrhée, etc ... Mais tous ces troubles neurologiques ou neurovégétatifs avaient déjà été observés précédemment avec l'imipramine et ne nous étonnaient pas.

En ce qui concerne les troubles psychiâtriques, deux cas de confusion mentale dont l'un avec onirisme nocturne, étaient également à rapprocher de ce que l'on observe avec l'imipramine. L'hypomanie a pu se rencontrer également, mais nous avons été étonnés de sa faible intensité. Par contre, nous n'avons observé aucune réactivation anxieuse, mais bien plutôt une sédation sur le psychisme qui était utile chez la plupart des malades. Il serait possible de rapprocher cette action sédative chez l'homme, de l'action légèrement anti-histaminique du 7 162 RP.

Pour ceux qui connaissent l'activité du 7 162 RP, jusqu'à présent, le tableau que nous avons dressé de ses diverses propriétés thérapeutiques ou de ses divers effets secondaires, peut paraître très incomplet.

Il faut dire que nous n'avons pu l'essayer que dans un service de femmes, les indications venant du service des hommes ayant été recoupées avec les nôtres propres. Mais surtout, nous avons bénéficié de l'expérience acquise au sein du Comité Lyonnais de Recherches Thérapeutiques en Psychiâtrie, dont nous avons pu consulter les comptes-rendus de séance et en particulier les résumés d'observations données par d'autres cliniciens. Les troubles que nous avions décrits étaient constatés dans d'autres services et par ailleurs, des troubles que nous avions décrits comme étant une association de dysmétrie, dysarthrie et instabilité de la marche étaient observés d'une façon plus typique par certains qui le rapprochaient de l'image neurologique du delirium tremens. Certains "vertiges" qui nous semblaient dus à une hypotension orthostatique vraisemblable, étaient rapprochés par un autre auteur de constatation d'hypotonie musculaire, voire de latéroplicatures spontanées du tronc, ce qui orientait nos examens cliniques personnels vers une recherche neurologique beaucoup plus fine.

../..

En ce qui concerne les examens biologiques, il fut prouvé également que le produit était bien supporté et nous ne pratiquons plus d'examens biologiques que chez les malades âgés ou chez ceux qui présentent une atteinte organique sous l'effet du produit (pâleur, troubles neurologiques ...).

Nous avions précédemment décrit trois phases dans les essais cliniques; nous voyons avec cet exemple du 7 162 RP que la deuxième phase d'indications thérapeutiques et la troisième phase d'applications cliniques extensives se recouvrent largement l'une l'autre, la matérialisation du passage étant le bilan général que put établir un membre du Comité lorsque le chiffre de 100 observations valables eut été dépassé. Et à partir de ce bilan, d'autres indications se dessinent, tel que l'emploi du 7 162 RP chez les vieillards, dans les névroses obsessionnelles, peut-être comme tranquillisant ambulatoire, etc ...

Mais le 7 162 RP est un racémique composé de l'association équimoléculaire de deux isomères optiques, l'un lévogyre, l'autre dextrogyre. Nous avons pu obtenir et utiliser dans le service ces deux isomères et l'expérimentation est actuellement en cours. Elle permet d'affiner encore le syndrome thérapeutique du 7 162 RP, en ce sens qu'elle dissocie les effets de ce produit en deux autres syndromes thérapeutiques. L'un, celui du 10 633 RP semblant se rapprocher de celui de l'imipramine, et l'autre, le 10 645 RP ou lévogyre étant beaucoup plus sédatif et semblant se rapprocher de celui des neuroleptiques sédatifs, sans toutefois avoir de propriétés anti-psychotiques (action sur les confusions mentales ou les schizophrénies).

Répétons-le, ce compte-rendu n'est qu'un survol des conditions dans lesquelles se sont déroulés nos propres essais et nous laissons de côté tous les détails de réalisation de cette expérimentation qui s'est faite avec des observations minutieusement rédigées, en revoyant nos malades très souvent, matin et soir, en dressant un inventaire complet de tout ce que nous observions. Laissons de côté également le compte-rendu que nous firent les infirmières de l'amélioration ou éventuellement de l'aggravation de l'état des malades, leur expérience et leur collaboration méritant d'être soulignées.

../..

Mais avec l'apport des expériences des autres membres du Comité, il nous serait presque possible de dresser actuellement une gradation parmi les anti-dépressifs de type iminodibenzyle qui irait de l'imipramine et du 10 633 RP, les plus incisifs et les moins sédatifs, au 10 645 RP assez proche par certains côtés de la lévomépromazine.

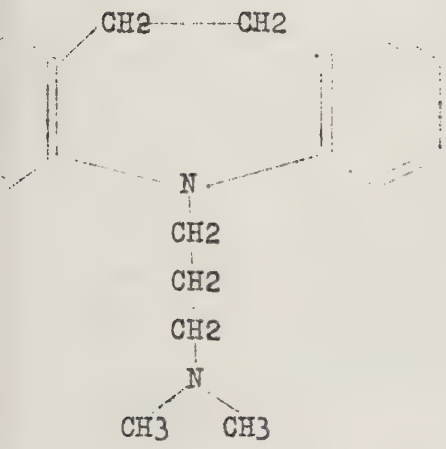
Il ne s'agit là encore que d'une hypothèse et d'autres faits, au cours des essais ultérieurs, viendront ou l'infirmer ou la confirmer.

—

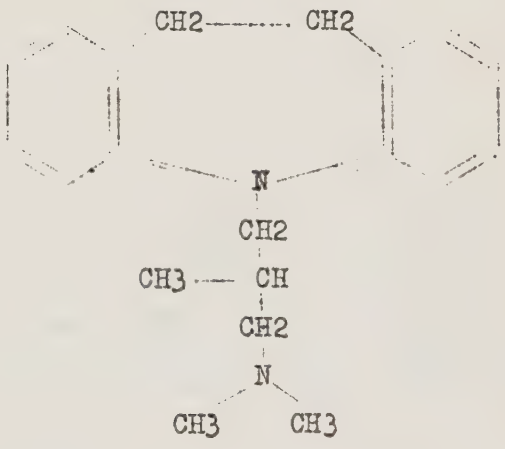
FORMULES COMPAREES

du 7 162 RP et de l'imipramine

—



G.E. : 22 355
Imipramine
(Tofranil N.D.)



7 162 RP (racémique)
10 645 RP (levogyre)
10 633 RP (dextrogyre)

—

../..

2/ UTILISATION DU MEPROBAMATE INJECTABLE CHEZ 45 MALADES HOSPITALISES EN MILIEU PSYCHIATRIQUE

Le Méprobamate IM présenté sous forme d'ampoules dosées à 400 mg de produit actif par ampoule a été utilisé par voie intramusculaire chez quarante cinq malades hospitalisés en milieu psychiâtrique à des doses variant de 2 à 6 ampoules, et pendant des durées allant jusqu'à 55 jours.

18 hommes et 25 femmes ont été traités dans des indications diverses par le Méprobamate seul, ou en association avec des neuroleptiques. Des 45 résultats obtenus, nous en avons jugé 5 comme étant difficilement interprétables ou ininterprétables, ce qui réduit à 40 le nombre des observations dont nous avons tenu compte.

Les résultats ont été classés en :

- Bons
- Moyens
- Médiocres
- Nuls.

La diversité des syndromes traités, la variabilité des doses au point de vue dose totale, dose journalière, durée du traitement ainsi que la large échelle des âges des malades chez qui nous avons employé le Méprobamate, nous ont permis d'aboutir à des conclusions d'ensemble sur :

- le spectre d'action
- la durée moyenne de la cure
- la dose moyenne de la cure
- la dose journalière optima du traitement.

L'étude des résultats obtenus par le Méprobamate employé seul et en association avec divers neuroleptiques nous a permis de mettre en évidence une nouvelle manière d'employer le Méprobamate en psychiâtrie à savoir : la facilitation de certains traitements neuroleptiques qui sont fréquemment pénibles pour les sujets auxquels ils sont appliqués.

../..

Nous nous sommes efforcés de faire une étude du produit la plus large possible dans ses indications purement psychiâtriques en milieu hospitalier. Il est certain qu'en outre, ce produit doit trouver son emploi chez des malades non hospitalisés du fait de sa tolérance remarquable en cures ambulatoires.

Nous étudierons successivement :

- Le bilan de l'expérimentation menée dans notre service.

- Les résultats en fonction des indications, des doses appliquées et la durée du traitement.

Nous dégagerons ensuite de cette étude :

- Les indications du Méprobamate.

Nous passerons en revue les différents incidents survenus au cours de l'utilisation du Méprobamate et nous envisagerons pour conclure le problème de l'association avec les neuroleptiques.

—

../..

TRAITEMENT DE 45 MALADES EN MILIEU PSYCHIATRIQUE

PAR LE MEPROBAMATE INTRA-MUSCULAIRE.

N°	Nom & Prénom	Age	Poids	Syndrome traité	Durée en J.	Dose journalière	Dose totale	Résultat obtenu	Incidents
1	HEF .. Paul	50	73,5	dépression névrotique	39	4	62,4 g	BON -reprise de l'activité, davantage d'appetit, sédation de la dépression	0
2	MIS... Fern.	25	57,2	troubles caractériels avec agitation	4	3 & 6 + témentil	4,8 g	NUL - accentuation de l'orientation ou tout au moins pas d'atténuation	0
3	CAN... Gabriel	27	65	état dépressif chez un schizo avec anxiété	16	3	19,2 g	MOYEN - sédation de l'anxiété, amélioration du comportement.	0
4	PORT... Michel	48	65	syndrome dépressif après cure neuroleptique	46	4 + nozinan	73,6 g	BON - amélioration de la dépression reprise de l'appétit et du sommeil	0
5	BRU... Roger	34	67,4	syndrome dépressif atypique chez un schizo.	55	4 + nozinan 25-4c	88 g	MOYEN - amélioration du comportement	urticaire

6	MUR.. Joseph	40	77,5	syndrome hystérique	28	4 + Nozinan	44,8g	NUL - peut-être un peu plus éveillé	0
7	BID... Marie-Louise	43	46,2	sursimulation d'un état névrotique ancien avec anxiété	8	6	I9,2g	MOYEN - effet tranquillisant reprise et régularidation du sommeil	Légère hypotension tachycardie légère
8	BER... Georgette	35	46	syndrome dépressif avec anxiété chez une schizo.	3	3	3,6g	Difficilement interprétable légère diminution de la tendance à l'isolement	0
9	DUM... Yvonne	72	45	syndrome délirant avec persécution, hypocondrie.	34	3	40,8g	BON - atténuation de la persécution. Tendance hypomaniée. Diminution hypocondrie.	Diminution de T° - insomnie.
10	PAY... Cécile	46	55,8	anxiété chez une schizo.	22	3	27,6g	BON - bien que difficilement interprétable	0
11	BRU... Roger	35	72	état dépressif atypique chez un schizophrène	15	4+ 7843 4 amp	24g	BON - atténuation du syndrome dépressif disparition des idées d'incurabilité, reprise de l'activité,	Intolérance locale

12	CHAM... 26 Aimée	40,4	état dépressif chez une névropathe 25	4	40g	MOYEN -sédation de l'anxiété, pas d'action sur la névropathie	Hypo TA légère transistoire diarrhée
13	CHEV... 39 Adeline	I02	troubles caractériels chez une débile 15	4	24g	BON - sédation de l'agitation disparition de l'impulsivité	0
14	CHAR... 28 Christiane	64	schizo avec syndrome d'influence troubles cénesthésiques	4 + 7843 4amp	I6g	BON - sédation de l'inquiétude du syndrome d' influence, des lallucinations des troubles cénesthésiques	Réaction urticaire acnéiforme diarrhée
15	CRO... Hector 68	56,6	insomnie chez un I2 persécuté (PHC)	6	28,8g	BON - excellent résultat sur l' insomnie	0
16	CUS... 47 Eugène	72,5	anxiété chez un 45 schizophrène	4	72g	BON -sédation totale de l' anxiété.	0

17	DEV... Marc	6I	57	sub-excitation chez un délirant chronique	14	4	22,4g	NUL- aucune action sur l'excitation accentuation des hallucinations	0
I8	DIL...	5I	83,3	état dépressif chez une débile avec inhibition	23	4 puis 6	43,2g	Non interprétable aucun changement	Tremblement
I9	LEP... Lucie	35	52	anxiété chez un schizophrene	12	6	28,80	BON- sédation de l'anxiété, régularisation de l'humour, récupération d'un comportement et d'une affectivité subnormale	troubles digestifsà type de diarrhée intolérationlocal
20	FAV... .Louise	72	67,5	sub- agitation chez une sénile	15	3	18g	Difficilement interprétable	intolérance locale
21	FER... Ali	40	56	Dépression mélancolique, hypocondrie	8	4 + hozinan	12g8	MEDIOCRE- seulement une très légère diminution de la dépression	intolérance locale tachicardie modé- te

22	FRE... Albert	4I	57,4	sub-excitation chez un caractériel débile mental	2	6	4,8g	NUL- augmentation des troubles du comportement	0
23	GAL... Auguste	38	70,9	agitation psychomotrice chez un schizo.	4	6 + 7843	9,6g	NUL- recrudescence légère des hallucinations et des troubles du comportement	légère augmentation de la T°
24	GAL... BON... J. Paul	28	58	Apathie-prostration chez un débile	22	6	52,8g	Ininterprétable vu la structure mentale du sujet	0
25	GAY... Julien	60	I08	Dépression chez un délirant (PH:)	40	2 + 7843	32g	BON - Amélioration de la dépression. Disparition de l'asthénie, diminution du syndrome d'influence, reprise de l'activité.	mauvaise tolérance locale
26	JACQ.. Charles	47	63,2	Agitation chez un débile mental	2	4	3,2g	NUL. Recrudescence de l'agitation	0

27	HUD... Rémy	40	67,8	Apathie, prostration chez un débile schizophrène.	22	6	52,8	MEDIOCRE - Très légère diminution de l'apathie, amélioration de la prostration	intolérance locale
28	JAC... Joseph	40	70,4	Etat dépressif à hypocondrie chez un débile schizo.	22	6	52,8g	MEDIOCRE. Très légère diminution de l'apathie. Amélioration de la prostration.	Intolérance locale
29	LAU... Sophie	80	42,8	Anxiété chez une sénile.	6	4 arrêt 2	8,640	MEDIOCRE. Très légère sédation de l'anxiété dans la 1ère partie du traitement.	intolérance locale
30	LOM... Léon	63	74	Subexcitation, instabilité chez un hypomane	7	6	I6,8g	MOYEN. Sédation de la subexcitation, un peu plus stable, atténuade la persécution	tachycardie à 120 baisse de la T.A., accentuation du tremblement, légère augmentation de la T°

31	MARTI Michel	60	58,5	Apathie, prostration chez un débile.	21	4	33,6g	Ininterprétable. car on ne peut faire un bilan psychique chez ce malade.	intolérance locale, hémorragie rectale, d sang rouge
32	MAZ... Sylvio	39	75	Dépression chez un schizo avec anxiété.	44	6 + 7.843	105,6g	MOYEN. Amélioration de la dépression, reprise d'une activité subnormale toujours tendance à l'isolement.	0
33	MICH..	33	53,2	Dépression chez une schizo.	27	6 + 7.843	40,8g	BON. Récupération d'une activité quasi-normale, amélioration de la dépression. Somnolence au début du traitement.	0
34	MOR... Marie	57	52,6	Agitation et anxiété chez une débile.	40	2	12,8g	BON - Sédation totale de l'anxiété sédation totale de l'agitation, somnolence plus marquée le jour.	légèr dimi nutio de la TA, lé gère accélération du pouls, diarrhé

35	MUR... Jh	4I	79	Anxiété chez un hystérie.	27	4	43,2g	BON. bon résultat sur l'anxiété.	0
36	NICO.. Emile	40	70	Anxiété chez un arriéré mental.	2I	6	50,4g	MEDIOCRE. et obtenu seulement sur l'anxiété.	0
37	PER.. Raymd	59	75	Anxiété chez un schizophrène.	7	6	16,8g	MOYEN.sur l'anxiété.	Intolérance locale, grosse élévation de la T°
38	PET... Antonia	59	50	Anxiété legere chez une PHC débile.	I5	4	24g	BON.sédation de l'anxiété, somnolence importante.	Intolérance locale. tachycardie légère.

39	RICH.. Pauline	76	37	Agitation psychomotrice chez une sénile.	I2	2 à I60 &	16,8g	NUL - aucune modification du comportement.	Elévation d la T°, accélération du pouls, légère chute de TA mauvaise tolérance locale oedèmes de MI.
40	ROUL.. Hélène	29	70	Etat névrotique avec phobie Inaction	22	6	37,2g	BON. Amélioration des S. névrotiques, diminution de l'inquiétude, somnolence.	légère augmentation de la T°, Tr visuel intolérance locale.

41	S..R... Yolande	22	55,5	Agitation chez une schizo.	I5	4 + 7.843	24g	BON Reprise de l'activité, sédation de l'agitation, réinsertion dans le réel raeffet euphorisant	légère hypoTA, amélioration du pouls
42	TAR.. Jh.			Etat dépressif chez un schizophrène.	23	6	55,2g	MEDIOCRE. action sur la dépression	0
43	T..R... Léonce	39	66	Anxiété chez un débile mental.	2I	6 + larg.	50,4g	MEDIOCRE sur l'anxiété.	0
44	TIS.. Jean	28	60,4	Anxiété chez un schizophrène	37	4 + 7.843	59,2g	BON - Sédation de l'anxiété, inversion de la portée des hallucinations, normalisation du comportement, reprise de l'activité.	0
45	TON... Antoine	27	66	Etat dépressif chez un schizo.	I4	6	33,6g	BON. Amélioration de l'anxiété désintérêt vis-à-vis de ses troubles, reprise de l'activité, disparition des idées d'incurabilité.	Troubles visuels, intolérence locale.

A - BILAN DE L'ETUDE PORTANT SUR 45 CAS

I/ Diagnostics des malades traites

- schizophrénes
- nevropathes
- éthyliques
- hallucinés chroniques
- débiles mentaux
- séniles

2/ Résultats obtenus

a) états dépressifs

syndromes traités	Nbre cas	BON	MOYEN	MEDIOCRE	NUL	NON INT.
syndromes dépressifs & anxiété chez les schizcphrénes	15	9	4	1		1
syndromes dépressifs & anxiété chez les nevropathes	3	2	1			
syndromes dépressifs & anxiété aprés cure neuroleptique	1	1				
syndromes depressifs chez les débiles mentaux	7	1		3		3
dépressions mélancoliques	1			1		
anxiété chez un hystérique	1	1				
dépression chez les délirants chroniques	3	2			1	
TOTAL.....	31	16	5	5	1	4

../..

b) états d'excitation

syndromes traités	Nbre cas	BON	MOYEN	MEDIOCRE	NUL	NON INT
Agitation, excitation chez les schizo.	2	1			1	
Troubles caractériels chez les débiles	5	1		1	3	
Agitation, excitation chez les séniles	2		1			1
Agitation, excitation chez les délirants chroniques	2	1			1	
TOTAL	11	3	1	1	5	1

c) divers

syndromes traités	Nbre cas	BON	MOYEN	MEDIOCRE	NUL	NON INT.
Insomnie chez un délirant chronique	1	1				
Etat névrotique	1		1			
Syndrome hytérique	1				1	
TOTAL	3	1	1		1	

- bons..... 20
- moyens 7
- médiocres..... 6
- nuls..... 7
- non interprétables 5

../..

3/ Réca pitulation

a) états dépressifs

syndromes traités	Nombre de cas	Effet tranquillisant	Amélioration des idées tristes d'incurabilité, de préjudice	Effet euphorisant	Amélioration des troubles cénesthésiques, action sur hypocondrie	Amélioration du comportement	Amélioration des idées délirantes	Diminution des hallucinations	Reprise de l'activité	Somnolence
Synd. dépr. chez les débiles	7	3				2			1	1
Synd. dépr.chez les schizo.	15	12	3	5	3		4	2	10	1
Synd. dépr.chez les névropat.	3	3	2						2	1
Synd. dépr.chez les séniles	1	1								
Synd.dépr.chez délir. chroni.	3	3	1	1	2		1		2	1
Synd. dépr. après cure neurol.	1	1			1				1	
Anxiété chez un hystérique	1	1		1					1	
Dépression mélancolique	1	1								1

b) divers

Etat névrotique	1	1				1			1	
Troubles hystériques	1									
Insomnie chez un délirant chronique	1	1								

../..

c) états d'excitation

syndromes traités	Nombre de cas	Action sur l'agitation		Effet euphorisant	Action sur les idées délirantes		Action sur ha llucinations		Régularisation du comportement	SOmnole nce
		augmentation	diminution sédation		augmentation	diminution	recrudescence	atténuation		
Agitation, excitation chez les schizophrènes	2	1	1	1	1		1		1	
Troubles caractériels chez les débiles	4	3	1						1	
Agitation, excitation chez délirants chroniq.	1						1			
Agitation chez les séniles	2		1			1			1	

../..

RESULTATS EN FONCTION DES INDICATIONS, DES DOSES ET DE LA DUREE DU TAITEMENT

1/ Résultats en fonction de la dose totale de la cure

Dose totale administrée pendant la cure	Nbre cas	BON	MOYEN	MEDIOCRE	NUL	NON INT.
Moins de 10 grammes	5			1	3	1
de 10 à 20 grammes	9	3	4		1	1
de 20 à 30 grammes	8	7			1	
de30 à 40 grammes	4	3				1
de 40 à 50 grammes	5	3	1			1
de 50 à 60 grammes	4			3		1
de 60 à 70 grammes	1	1				
de 70 à 80 grammes	2	2				
de 80 à 90 grammes	1		1			
de 90 à 100 grammes						
plus de 100 grammes	1		1			

2/ Résultats en fonction de la durée de la cure

Durée totale de la cure	Nbre cas	BON	MOYEN	MEDIOCRE	NUL	NON INT.
de 0 à 10 jours	11	2	2	2	4.	1
de 10 à 20 jours	12	8	1		2	1
de 20 à 30 jours	13	4	1	4	1	3
de 30 à 40 jours	3	3				
de 40 à 50 jours	5	4	1			
de 50 à 60 jours	1		1			

../..

3/ Calcul de la cure moyenne pour les 45 cas

- dose moyenne ..... 33,50 g
- durée moyenne ..... 20 jours
- dose journalière moyenne ..... 1,675 g, soit 4 ampoules à 400 mg.

4/ Résultats bruts

- bons	50 %	} 67,5 % de cas favorables
- moyens	17,5 %	
- médiocres	15 %	15 % de résultats partiels
- nuls	17,5 %	17,5 % sans changement

5/ Posologie en fonction des résultats

a) dans les résultats bons, les malades ont reçu en moyenne

- 21 mg/5/kg/jour
  soit 1,400 g : un peu moins de 4 ampoules.

b) dans les résultats moyens, les malades ont reçu en moyenne

- 30,1 mg/kg/jour
  soit 1,900 g : un peu moins de 5 ampoules.

c) dans les résultats très moyens, les malades ont reçu en moyenne

- 40 mg/kg/jour
  soit 2,400 g : soit 6 ampoules.

6/ Durée du traitement en fonction des résultats

- dans les bons résultats, la cure a duré en moyenne ..... 25 jours
- dans les moyens résultats, la cure a duré en moyenne ..... 23 jours
- dans les très moyens résultats, la cure a duré en moyenne.. 16 jours
- dans les résultats nuls, la cure a duré en moyenne ..... 9 jours

7/ Dose totale de la cure en fonction des résultats

- dans les bons résultats, la dose totale moyenne a été de ..... 35,8 g
- dans les moyens résultats, la dose totale moyenne a été de..... 43,7 g
- dans les très moyens résultats, la dose totale moyenne a été de ..... 38,4 g

../..

8/ Conclusions

De ces différents calculs, il ressort :

- la dose totale optima s'est située entre 30 et 35 grammes
- la dose journalière a été d'environ 4 ampoules à 400 mg
- la durée moyenne du traitement est de 20 à 30 Jours.

C - INDICATIONS DU MEPROBAMATE I.M.

Des constatations précédentes, il ressort que le méprobamate I.M. est avant tout un traitement des états dépressifs grâce à son effet majeur : c'est un tranquillisant certain.

En effet :

- états dépressifs traités : 32 cas
  favorablement 22
  soit 68,7 %
- états d'excitation traités : 9 cas
  favorablement 3
  soit 33 %

L'indication majeure du méprobamate sera donc les états dépressifs avec anxiété, quelle que soit leur étiologie car son action semble être purement symptomatique de ces états.

Son action tranquillisante sera recherchée dans :

1/ Les états dépressifs et les états anxieux, sous toutes leurs formes

- involutives
- endogènes
- réactionnelles
- chez les schizophrènes
- dans les états névrotiques
- chez les éthyliques

../..

- au cours et après la cure de désintoxication
- secondaires à un traitement neuroleptique.

Dans les dépressions mélancoliques le produit sera employé mais si l'amélioration semble lente à s'instituer, on ne devra pas négliger les thérapeutiques classiques de ces états.

2/ Les démences séniles et artériopathiques car la sédation est obtenue sans chute de la TA ni accélération du pouls.

3/ Les névroses où le produit fait céder l'anxiété et rétablit souvent le sommeil, en même temps qu'il désintéresse le malade de son sort.

4/ Les psychoses chaque fois qu'un élément dépressif et anxieux fait partie du tableau clinique et aussi pour son effet tranquillisant d'un grand secours dans les syndromes d'influence, les syndromes d'action extérieur et les délires de persécution, de même dans les troubles cénesthésiques.

5/ L'hypocondrie sous ses différents aspects.

EN SOMME : le Méprobamate sera employé chaque fois qu'on recherchera :

- un effet tranquillisant avec sédation de l'anxiété
- une sédation de l'agitation chez les séniles
- une normalisation ou un retour du sommeil
- une atténuation et un désintéressement des troubles hypocondriaques.

A noter que dans les états d'excitation, chez les caractériels, les débiles mentaux, les états hallucinatoires chroniques et les schizophrènes, on peut assister à une exacerbation de l'excitation, des troubles du comportement, des idées délirantes et des hallucinations.

D - INCIDENTS SURVENUS AU COURS DU TRAITEMENT

Au cours de l'étude faite dans notre service, il a été constaté :

../..

1/ Des effets secondaires généraux

- hypotension, le plus souvent très légère dans 6 cas
- tachycardie, bien supportée, passant souvent inaperçue pour le malade dans 7 cas
- une augmentation légère de la température dans 6 cas, dont une fièvre élevée certainement en rapport avec la mauvaise tolérance locale
- des troubles cutanés dans 2 cas
  une éruption urticarienne
  une éruption acnéiforme
- des troubles digestifs, à type de diarrhée dans 4 cas
  à type sub-occlusif dans 1 cas
- oedème des M.I. dans 1 cas
- des tremblements dans 2 cas
- de l'insomnie dans 1 cas
- des troubles visuels à type de brouillards, mouches volantes, dans 3 cas.

A signaler, une hémorragie rectale de sang rouge et une épistaxis dont il est improbable qu'elles soient en rapport avec le traitement au Méprobamate.

2/ Intolérance locale dans 15 cas, soit 33 % des cas, il a été constaté une intolérance locale souvent importante ayant parfois obligé à interrompre le traitement.

Le chiffre de 33 % paraît important, cependant, il faudra tenir compte du fait que la durée moyenne du traitement que nous avons institué est de plus de 20 jours.

Cette intolérance locale est due à une mauvaise résorption du produit, ce qui provoque une induration douloureuse des muscles fessiers.

../..

E - ASSOCIATION AVEC LES NEUROLEPTIQUES

1/ Etude sur les résultats

Notre étude a porté sur 15 cas d'associations :

- 9 avec la Thiopropérazine (Majeptil) - Obs. 11, 13, 23, 25, 28, 32, 33, 41, 44.
- 4 avec la Lévomépromazine (Nozinan) - Obs. 4, 5, 21, 35.
- 1 avec la Chlorpromazine (Largactil) - Obs. 43.
- 1 avec la Prochlorpémazine (Témentil)- Obs. 2.

2/ Différentes associations

a) avec la lévomépromazine : 4 cas dont 2 favorables. La lévomépromazine associant son effet anti-dépressif à l'effet tranquillisant du Méprobamate.

b) avec la Chlorpromazine, résultat médiocre. Il semble que cette association devrait être utilisée chez les séniles affaiblis du fait de la tolérance meilleure du Méprobamate, ce qui permettrait de diminuer les doses de largactil.

c) avec la Thiopropérazine, la plus intéressante au point de vue des résultats et des indications, le Méprobamate atténuant indiscutablement l'anxiété et les troubles secondaires produits par la Thippropérazine et permettant une meilleure tolérance du traitement tout en apportant son effet tranquillisant. Le Méprobamate trouve ici une grande indication dans le traitement des psychoses comme adjuvant pour les anti-hallucinatoires.

CONCLUSIONS

Le Méprobamate injectable est apparu comme un médicament très efficace dans la plupart des états dépressifs où il s'est comporté comme un tranquillisant agissant en particulier sur l'anxiété. Il n'entraîne pas de somnolence, mais une facilitation au sommeil.

../..

Son spectre d'action très étendu sur les névroses autant que sur les psychoses en fait un médicament de choix, tant employé seul qu'en association avec les neuroleptiques. La dose par jour et par kg de poids semblant optima paraît être de 24,5 mg, soit 4 ampoules par jour, la durée moyenne du traitement : 25 jours. Il n'a pas été constaté d'effets secondaires importants, cependant, il faut signaler la mauvaise tolérance locale du produit dans les cures prolongées.

CONCLUSIONS

L'introduction de la Chlorpromazine et de la Réserpine en thérapeutique psychiâtrique a entrainé la naissance de nombreuses drogues utilisées pour les névroses comme pour les psychoses.

D'où la nécessité d'expérimentation, ou mieux d'essais thérapeutiques de ces drogues psychotropes.

Il paraît donc indispensable d'approcher autant que possible d'une systématisation de ces essais thérapeutiques où il s'agit essentiellement d'essayer un médicament nouveau sur un malade dans un certain milieu, l'ensemble des paramètres étant jugé par un observateur faisant lui-même partie de ce milieu.

C'est l'étude clinique de ces essais thérapeutiques.

—

Le but de cette étude clinique est de préciser le syndrome thérapeutique du médicament étudié.

Ce syndrome est constitué non seulement par l'ensemble des modifications engendrées par la drogue sur les plans psychique, physique et biologique, mais aussi par les modifications apportées aux structures pathologiques sur lesquelles précisément le médicament est censé agir.

Pour cette étude, le médecin doit avoir des connaissances étendues et solides :

1°/ de la structure chimique de la drogue : il y a des familles de corps ayant des syndromes thérapeutiques voisins.

2°/ de la pharmacologie, en ce qui concerne la toxicité aigüe et chronique pour comparer avec les autres produits voisins déjà bien connus.

../..

3°/ sur la nature des syndromes thérapeutiques des autres drogues psychotropes.

Si le médecin doit bien connaître la symptomatologie psychiâtrique, il doit avoir une culture médicale générale, car les effets secondaires des drogues sont d'ordre neurologique, somatique et biologique. Il doit aussi posséder une expérience de l'évolution des maladies.

—

Au début des essais, seule une expérimentation qualitative est possible, c'est à sa description et à sa systématisation que nous nous attachons principalement. Ultérieurement, des essais quantitatifs (statistiques, testologiques, etc ...) sont souhaitables.

Enfin, la confrontation des données au sein de l'équipe de travail permet de confirmer et de préciser les résultats.

Pour donner les grandes lignes d'une méthodologie, nous avons pris comme type l'étude qualitative d'un produit vierge de tout essai et peu différent d'un autre médicament connu. Schématiquement, trois phases peuvent être distinguées :

1°/ phase de recherche de tolérance, qui établit une relation entre doses, phénomènes secondaires et données de laboratoire comparées.

2°/ phase de recherche d'activité thérapeutique, qui envisage l'établissement du syndrome thérapeutique, activité psychiâtrique comprise.

3°/ phase d'essais cliniques extensifs, qui précise dans les détails les indications, les modalités de présentation, etc ...

L'étude qualitative d'un produit totalement original n'est, en fait, pas très différente de la précédente, mais demande une particulière surveillance de la toxicité chez l'homme.

—

../..

Pour aller plus loin dans cette systématisation, il faut envisager quelques considérations générales sur les diverses familles de substances psychotropes : psycholeptiques, psychoanaleptiques et psychodysleptiques, selon la classification proposée par DELAY, et donner quelques indications sur les cas particuliers : vieillards, enfants, essais, selon les sexes, selon la situation hospitalière ou extra-hospitalière du malade, essais de produits correcteurs, de produits en association.

Le contrôle de l'essai, simplement mentionné, doit être poursuivi par un travail en équipe, des méthodes statistiques, psychiâtriques.

Enfin, deux exemples d'essais, réalisés dans le service, et auxquels nous avons collaboré : un psychoanaleptique, le 7162 RP, un psycholeptique tranquillisant, le Méprobamate injectable, illustrent cette tentative méthodologique.

═══

VU, Le Doyen :

H. HERMANN

Le Président de la Thèse :

Professeur J. DECHAUME

Vu et permis d'imprimer
LYON, le 24 Mars 1961.

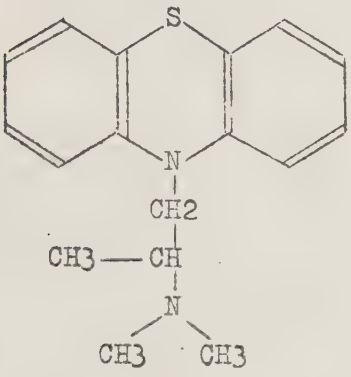
Le Recteur, Président du
Conseil de l'Université,

P. LOUIS.

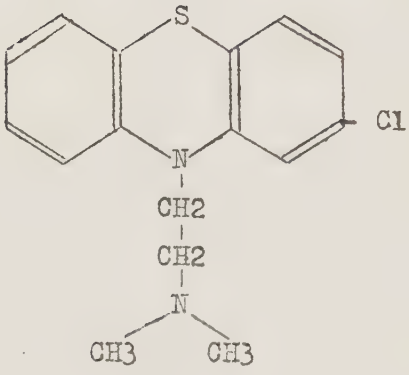
../..

FORMULES CHIMIQUES DES PRINCIPAUX PRODUITS CITES

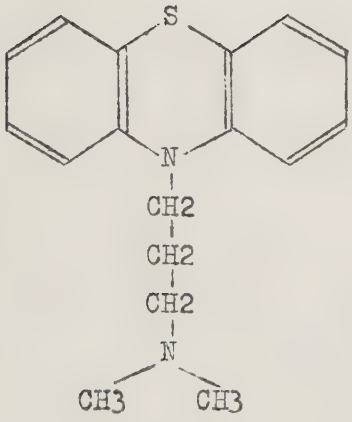
LES DERIVES PHENOTHIAZIQUES



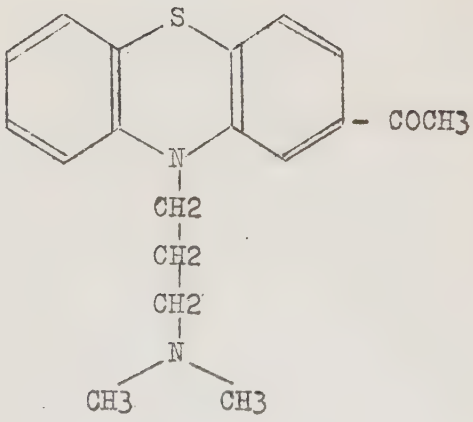
3277 RP
Promethazine
(Phénergan ND)



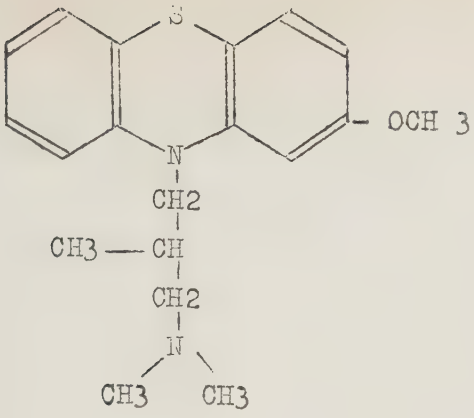
4560 RP
Chlorpromazine
(Largactil ND)



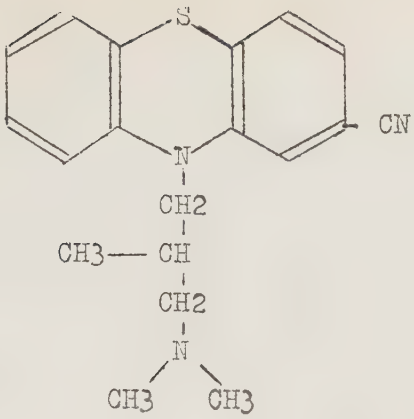
4632 RP
Méthopromazine
(Mopazine ND)



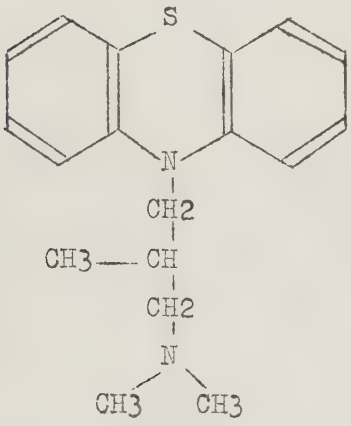
1522 CB
Acepromazine
(Plégicil ND)



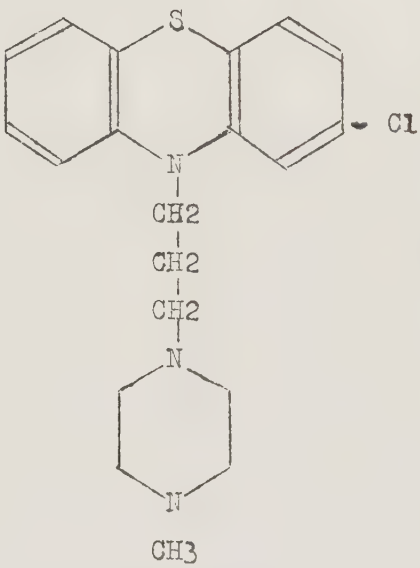
7044 RP
Levomopromazine
(Nozinan ND)



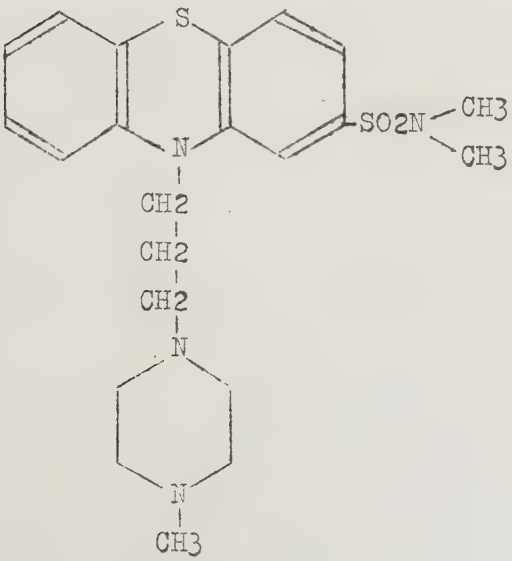
7204 RP



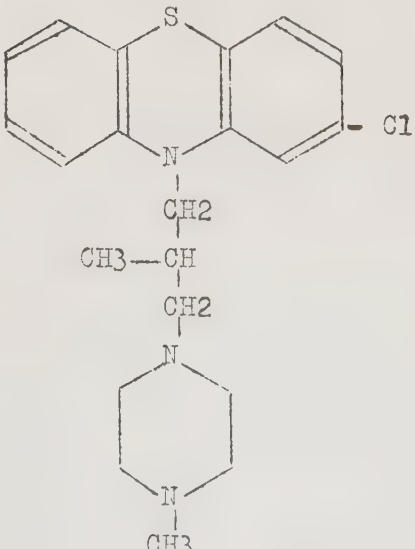
6549 RP
Alimomazine
(Theralène ND)

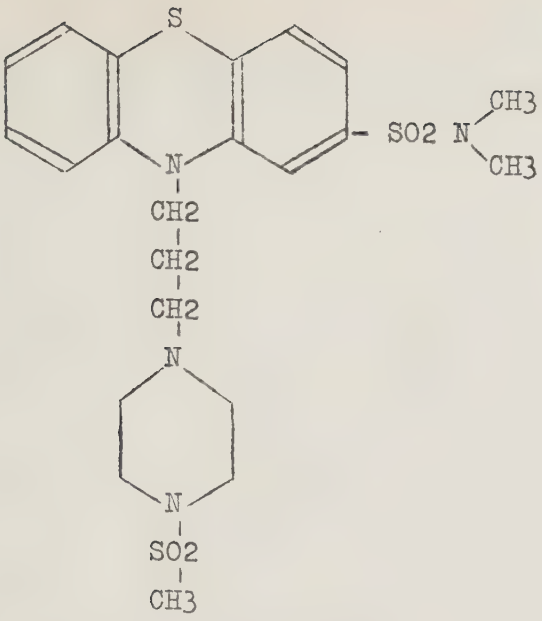


6140 RP
Prochlorpomazine
(Stomotil ND)

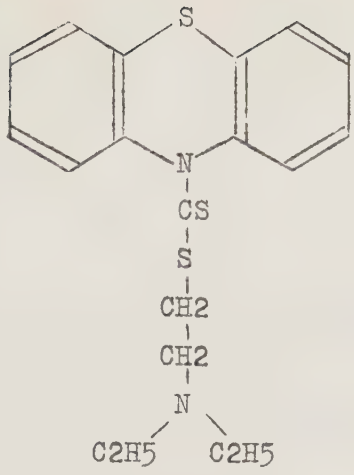


7843 RP
Thioproperazine
(Majeptil ND)



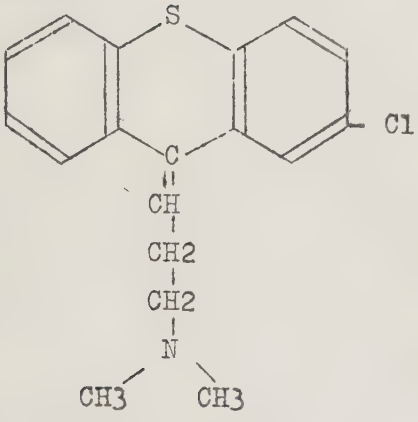


9260 RP

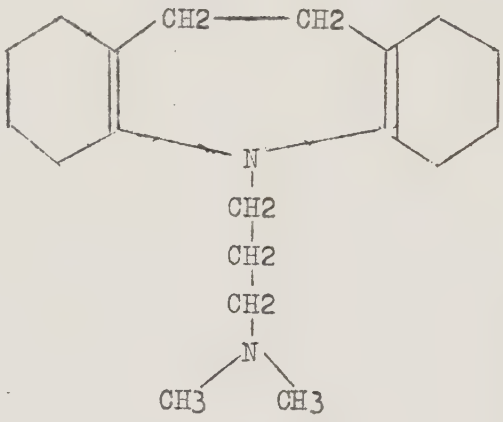


7360 RP

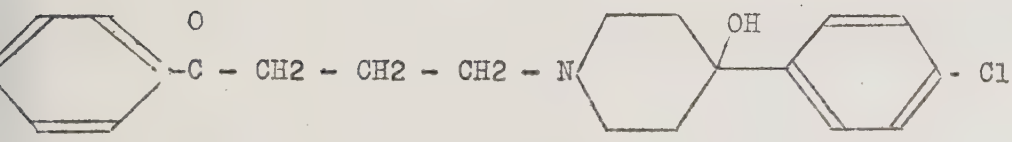
TRES PRODUITS



Ro 4-0403
(Taractan ND)



GE.22.355
Imipramine
(Tofranil ND)



R 1625
(haloperidol ND)

B I B L I O G R A P H I E

1 - ACHAINTRE A. , P. BALVET, M. BEAUJARD, P. BROUSSOLLE & A. REQUET, - "Essai d'évaluation de la valeur thérapeutique de la chlorpromazine chez 530 malades mentaux". (Iborn. Art. Sonno Prolung. e Neuropl. e Neurops. Vercelli p.1244/1250, 24,25 Settembre 1955).

2 - ACHAINTRE A., P.A. LAMBERT, BEAUJARD & Coll. - "Etude d'un nouveau dérivé de la phénothiazine en psychiâtrie". (La Presse Méd. 67, n°27, p.1095,1959).

3 - BALVET P., O.PY.CHAFFANGE - "Les relations interpersonnelles en milieu psychiâtrique". (Rev. de l'As. Lyonnaise de l'Externat n°4,p.145/148,1959)

4 - BALVET P., M. BEAUJARD, J. PERRIN, C. BERTHIER, P.BROUSSOLLE, A.ACHAINTRE, P.A.LAMBERT, A. REQUET & L. REVOL - "La transformation de l'hôpital psychiâtrique par les neuroleptiques et ses nouvelles tâches". (Neuro-Psychopharmacology, 1er Congr. Intern. p.491/494, Rome, Sept. 1958).

5 - BARUK H., Y. LAUNAY, Y. BERGES - "La catatonie expérimentale par la chlorpromazine". (Ann. Méd. Psychol. 113, (2), p. 439/441, 1955).

6 - BAYLE F. - "Croix gammée contre caducée (les expériences humaines en Allemagne pendant la deuxième guerre mondiale)". (Imprimerie Nationale à Neustadt (Palatinat), 1950).

7 - BEAUJARD M. & E. REVOL - "Essais cliniques sur l'activité du 8228 RP (Phacétopérane), chez l'enfant oligophrène". (Pédiatrie 15, 3, p. 310,1960).

8 - Cl. BERNARD - "Introduction à la médecine expérimentale". (2ème Edition Delagrave - Paris 1903).

9 - H. BONNET, J. GUYOTAT - "Réflexions sur les chimiothérapies actuelles en psychiâtrie". (Entr. Franco-Allemands de Thérap. Psychiâtr. n°spécial de la Rev. Lyonnaise de Méd. Sept. 1960, p.59/62, 21, 22 Nov. 1959).

10 - BONNET H., B. LAROCHE & Mme H. BONNET - "Action de certains dérivés de la phénothiazine sur les crises et les troubles mentaux des épileptiques". (Entr. Franco-Allemands de Thérap. Psychiâtr. n°spécial de la Rev. Lyonnaise de Méd. - Sept.1960, p.119/134, 21, 22 Nov. 1959).

../..

1 - BONVALLET M., P. DELL & G. HIEBEL - "Action du niveau du tonus sympathique et de l'adrénaline circulante sur l'activité électrique cérébrale. Analyse des effets centraux d'une stimulation nociceptive".
(C.R. de la Sté de Biologie, 147 (2), p.1162/65, 1953).

2 - BONVALLET M., P. DELL & G. HIEBEL - "Sinus carotidien et activité électrique cérébrale".
(C.R. de la Sté de Biologie, 147 (2), p.1166/69, 1953).

13 - BROUSSOLLE P., Y. ROSIER - "Nouveau bilan des signes neurologiques induits par les dérivés de la phénothiazine".
(Entr. Franco-Allemands de Thérap. Psychiâtr. n°spécial de la Rev. Lyonnaise de Méd. Sept. 1960, p. 138/141, 21, 22 Nov. 1959).

14 - CHARRIOT G., G. CHAPOT, P.A. LAMBERT - "Utilisation du méprobamate injectable chez 45 malades hospitalisés en milieu psychiâtrique".
(Lyon Méd. 51, p. 1325/1344, 1960).

15 - CHEYMOL J. - "L'expert en matière d'essai de médicaments, son rôle et les limites de son pouvoir". (Journées pharmaceutiques françaises, le 29.9.1959 - Paris).

16 - COURVOISIER S. & P.A. LAMBERT - "Essai de classification pharmacologique et clinique de certains neuroleptiques à structure phénothiazinique".
(Sté Moreau de Tours - Groupe d'Etude de Psycho-Pharmacol. Biochi. C.R. Séance du 28.6.1959, p. 23/36).

17 - DECHAUME J., J. GUYOTAT - "Chimiothérapie de la mélancolie. Indications. Accidents".
(Lyon Médical 47, p. 891, 1959).

18 - DECHAUME J. - "Introduction aux entretiens Franco-Allemands".
(Entr. franco-allemands de Thérap. Psychiât. n° spécial de la Rev. Lyonnaise de Méd.Sept. 1960, p.5/7, 21, 22 Nov. 1959).

19 - DELAY J., DENIKER P., A. GREEN & Melle MORDRET - "Le syndrome excito-moteur provoqué par les médicaments neuroleptiques".
(La Presse Méd. 65, n° 79, p. 1771/1774, 1957).

20 - DELAY, DENIKER P., Y. TARDIEU & Melle TH. LEMPERIERE - "Médicaments et cures neuroleptiques en thérapeutique psychiâtrique. Premiers essais de la réserpine. Comparaison avec les effets de la chlorpromazine".
(La Presse Méd. 63, n° 32, p. 663/665, 1955).

21 - DELAY J., DENIKER P. & Melle TH. LEMPERIERE - "Les nouvelles chimiothérapies des états dépressifs : l'imipramine".
(La Presse méd. 67, n° 23, p. 928/929, 1959).

22 - DELAY J., DENIKER P. & Melle TH. LEMPERIERE - "Le traitement des états dépressifs et mélancoliques en fonction des nouveaux médicaments anti-dépresseurs".
(C.R. de Psych. & de Neurol. de Langue Frse, LVII° Session, Tours, 8-13.6.1959, p. 745, 1959).

3 - DELAY J., DENIKER P., J.M. HARL - "Utilisation en thérapeutique psychiâtrique d'une phénothiazine d'action centrale élective (4560 RP)".
(Ann. Méd. Psychiât. 110, (2), p.112/131, 1952).

4 - DELAY J., DENIKER P., HARL & A. GRASSET - "Traitements d'états confusionnels par le chlorhydrate de diéthylaminopropyl-N-chlorophénothiazine (4560 RP)".
(Ann. Méd. Psychol. 110, (2), p. 298/403, 1952).

5 - DESHAIES G., G. LANTERI-LAURA & A. FARGEON - "La lévopromazine en thérapeutique psychiâtrique".
(Ann. Méd. Psychol. 116, (2), p. 965/979, 1958).

6 - DUC J.P., M. TEMPLE, J.P. VIZIER & Mlle BERGONIE - "La vitaminothérapie dans le syndrome neuroleptique".
(Jl. de Méd. de Lyon, 40, n° 936, p. 611/613, 1959).

7 - EY H., A. DESCHAMPS & E. BERARD - "Les techniques de cures de sommeil à l'aide de neuroplégiques et l'hibernation artificielle en psychiâtrie".
(Pratique de l'hibernothérapie en Chirur. & en Méd. p. 180/182, 1954).

28 - EY H., BERNARD P. & CH. BRISSET - "Manuel de psychiâtrie".
(Masson 1960).

29 - FOUKS, MATHIS, LAINE, PAGOT & FERRANT - "Note sur l'utilisation de l'iproniazide en psychiâtrie".
(C.R. de psych. & de Neurol. de Langue Frse, LVII° Session, Tours p. 808/819, 8-13.6.1959).

30 - FREEDMAN D.X. & N.J. GIARMAN - "Apomorphine Test for Tranquilizing Drugs : Effect of Dibenamine".
(Science, 124, n° 3210, p. 264/265, 10 Aug. 1956)

31 - GUYOTAT J., P.A. LAMBERT - "Essais cliniques des principaux types de psychotropes".
(Sté de Psychopharmacologie de Langue Frse Séance du 16.1.1961, (à paraître) -).

32 - HEROLD M., G. GEORGES & J. CAHN - "Quelques aspects de l'action de l'iproniazide sur le système nerveux central".
(Neuro-pharmacologie, 1er Congr. Intern. p.324/328, Rome, Sept (9.12.1958).

33 - HIMWICH H.E., RINALDI F., WILLIS D. - "An examination of phenothiazine derivatives with comparison of their effects on the alerting reaction, chemical, structure and thérapeutic efficacy".
(S. Nerv. Ment. Dis. 124, n° 1, p. 53/57, 1956).

34 - HIPPIUS H. - "De la classification des dérivés de la phénothiazine".
(Entr. Franco-Allemands de Ther. Psych. n° spécial de la Rev. Lyonnaise de Méd. Sept. 1960, 21, 22 Nov. p. 51/55, 1959).

35 - HYVERT M. - "Discussion de la communication de Baruk, Launay & Bergès à la Sté Méd. Psych. le 28 Février 1955".
(Ann. Méd. Psychol. 113, (2), p. 446/449, 1955).

36 - JULOU L., LEAU O., DUCROT R., FOURNEL J., BARDONE M.C. - "Propriétés pharmacologiques générales du diméthylamino-3-méthyl-2 propyl-1-5 imino-dibenzyle (7162 RP) et de ses isomères optiques, droit (10 633 RP) gauche (10 645 RP)". (à paraître).

37 - KUHN R. - "Uber die Behandlung depressiver Zustände mit einem Iminodibenzyl derivat (G. 22 355) - (Sur le traitement des états dépressifs par un dérivé de l'iminodibenzyle)". (Schweiz. Med. Wochenschrift 87, n° 35/35, p.1135/1140, 1960).

38 - LABHARDT F. - "Technik, Nebenerscheinungen und Komplikationem der Largactil-therapie".
(Largactil-Symposion Basel 28 Nov. 1953, Schweizer Archiv für Neurol. und Psych. 73, 1/2, p. 338/345).

39 - LABORIT H. - "Résistance et soumission en physio-biologie. L'hibernation artificielle".
(Evolution des Sciences, Masson & Cie, Edit., Paris, 1954).

40 - LAMBERT P.A. - "Les états dépressifs".
(Garnier Edit., fasc. 13 (1) & fasc. 14 (2), 1960).

41 - LAMBERT P.A. & P. BROUSSOLLE - "Activité thérapeutique et incidence neurologique des divers neuroleptiques. Comparaisons et réflexions".
(Colloque intern. sur le Système extra-pyramidal et les neuroleptiques. - Montréal, 17-19 Novembre 1960) (sous presse).

42 - LAMBERT P.A., A. DIEDERICHS, G. CHARRIOT, G. CHAPOT - "La pratique de la lévomépromazine en psychiâtrie".
(La Vie Méd. 41, Suppl. p. 35/42, 1960).

43 - LAMBERT P.A., A. DIEDERICHS, G. CHARRIOT, G. CHAPOT - "Indications, modalités d'application et effets secondaires des traitements par l'imipramine (Tofranil ND) en pratique psychiâtrique hospitalière et ambulatoire".
(C.R. du congr. de psych. & de neurol. de Langue Frse, LVII° Session Tours, p. 755/762, 8-13.6.1959).

44 - LAMBERT P.A., H. MAUREL & J. PERRIN - "Pratique thérapeutique de quelques dérivés récents de la phénothiazine utilisés en psychiâtrie".
(Entr. Franco-Allemands de Ther. Psych. n° spécial de la Rev. Lyonnaise de Méd. Sept. 1960, p. 15/38, 21, 22 Nov. 1959).

45 - LAMBERT P.A., L. REVOL - "Classification psycho-pharmacologique et clinique des différents neuroleptiques. Indications thérapeutiques générales sur les psychoses".
(La Presse Méd. 68, n° 41, p. 1509/1511, 1960)

46 - LAMBERT P.A., A. DIEDERICHS, G. CHARRIOT - "A propos de l'action psychodyleptique d'un dérivé phénothiazinique : le phénothiazinyl - 10 dithiocarboxylate de diethylaminoéthyle ou 7360 RP".
(Commun. faite à la réunion intern. du collegium intern. de neuro-psychopharmacologie 4-7 Juillet, Bâle - sous

47 - LAMBERT P.A., A. DIEDERICHS, G. CHARRIOT, G. CHAPOT - "A propos de trois ans d'expérience clinique de la thiopropérazine 7843 RP". (Congr. de Psych. & de Neurol. de Langue Frse LVIII° Session, Lille, p. 30, 27 Juin, 2 Juillet 1960).

48 - LAMBERT P.A., J. PERRIN, L. REVOL, A. ACHAINTRE, P. BALVET, M. BEAUJARD, C. BERTHIER, P. BROUSSOLLE, A. REQUET - "Essais de classification des neuroleptiques d'après leurs activités psycho-pharmacologiques et cliniques". (Neuro-Pharmacology, 1er Congr. Intern. p. 619/624, Rome 8-13 Sept. 1958).

49 - MAUREL H., J. PERRIN, SPIELMANN J.P., A. SIFFERMANN - "Note sur la prévention des accidents extra-pyramidaux aigus de la thiopropérazine". (Ann. Méd. Psychol. 117, (2), p. 889/892, 1959).

50 - NICOLLE C. - "L'expérimentation en médecine". (Alcan Paris 1934).

51 - PASTEUR L. - "Correspondance". (Flammarion Paris 1951).

52 - PORTES L. - "A la recherche d'une éthique médicale". (Masson Edit. Paris 1954).

53 - REQUET A., M. BEAUJARD, M. ACHAINTRE & Coll. - "Chlorpromazine et cure de Sakel dans les schizophrénies".

54 - REVOL L. & Coll. - "La thérapeutique de la chlorpromazine en pratique psychiâtrique". (Masson & Cie, Edit. 1956).

55 - SCHOTT B. - "Intervention aux Entretiens Franco-Allemandes". (Entr. Franco-Allemands de Ther. Psych. n° spécial de la Rev. Lyonnaise de Méd. Sept. 1960, p. 157/158, 21, 22 Nov. 1959).

56 - SCHOTT B. & P. BROUSSOLLE - "Etude clinique des manifestations neurologiques liées à l'administration de proclorpérazine ; leur place parmi les effets neutotropes des phénothiazines". (Congr. Alien. & Neurol. Lyon, LV° Session, p. 957/986, 9-15 Sept. 1957).

57 - SCHOTT B. - "Les nouvelles médications neuroleptiques". (Les Assises de Médecine, 18, (3), p. 154/166, 1960)

58 - SCHOTT B. - "Bases pharmaco-dynamiques et indications thérapeutiques générales des neuroplégiques". (Le J. de Méd. de Lyon, p. 925/932, 5.12.1954).

59 - SCHWARTZ D., R. FLAMMANT, LELLOUCH J., ROUQUETTE C. - "Les essais thérapeutiques cliniques". (Masson Edit. 1960).

60 - SIGWALD J., BOUTTIER D. & Mme F. CAILLE - "Le traitement du zona et des algies zostériennes. Etude des résultats obtenus avec la lévomépromazine". (Sté Fse de Ther. Pharmacodyn. Lyon 12.4.59, in Thérapie 14, (1), p. 818/824, 1959).

61 - SIGWALD J., D. BOUTTIER & J. SOLIGNAC - "Essai de traitement de la névralgie essentielle du trijumeau par la lévomépromazine. Premiers résultats obtenus".
(Soc. Frse de Neurol. -(6.11.58)-, in Presse Médicale, 67, n° 9, p.349, 1959).

62 - SIGWALD J., D. BOUTTIER, SOULAS & BERGES - "Production passagère par la chimiothérapie d'un signe de Babinski chez le sujet normal".
(Sté Frse de Neurol. (3.7.58, in Rev. de Neurol. 99, (2), p. 294/295, 1958).

63 - SIGWALD J., BOUTTIER D. & Mme S. COURVOISIER - "Les accidents neurologiques des médications neurologiques".
(Sté Frse de Neurol. XXIII° réunion Neurol. Intern. 2-3.6.1959, in Revue Neurol. 100 (1), p. 553/586, 1959)

64 - SIGWALD J., DUREL, PELLERAT - "Emploi de certains dérivés de la dibenzoparathiazine dans la maladie de Parkinson et divers syndromes neurologiques".
(Congr. Intern. d'Ostende 5-10 Sept. 1948, Ars. Médeci. 4, (1), p. 74, 1949).

65 - STAEHELIN J.E. - "Einige allgemeine Bemerkungen über die Largactiltherapie in der psychiâtrischen Universitätsklinik Basel".
(Largactil-Symposion Basel 28 Nov. 1953, Scheizer Archiv für Neurol. und Psych. 73, 1/2, p. 288/291).

66 - STECK - "Le syndrome extrapyramidal dans les cures de chlorpromazine et serpasil, sa symptomatologie clinique et son rôle thérapeutique".

67 - LARGACTIL-SYMPOSIUM - "Arch. Suisses Neurol. Psychol. 73, 1/2, 1954.
Conférence on Resserpine in the treatment of neuropsychiatric, neurological and related clinical problems.
(Ann. of the New-York Acad. Sci. 61, (3), p. 1/280, 1955).

TABLE DES MATIERES

Chapitre I

GENERALITES

- Historique 2
- Le problème éthique 7
- Position du problème 12

Chapitre II

BUTS ET PRINCIPES DE L'ESSAI THERAPEUTIQUE

- Etablissement du syndrome thérapeutique du produit à l'étude 17
- Méthodes d'étude des effets thérapeutiques et du syndrome thérapeutique d'un médicament 28

Chapitre III

LE PROBLEME METHODOLOGIQUE

- L'essai des substances psychotropes

1. Phase préliminaire aux essais

a) étude de la structure chimique 32
b) étude des caractéristiques pharmacologiques 35

2. Etude qualitative d'un produit vierge de tout essai peu différent d'un médicament connu

a) phase de recherche de tolérance 40
b) phase de recherche d'activité thérapeutique 44
c) phase des essais cliniques extensifs 50

3. Etude qualitative d'un produit nouveau totalement original 52

../..

- Etude de l'essai des différents produits psychotropes

1. Les psycholeptiques 54
2. Les psycho-analeptiques
   a) psychotoniques 55
   b) thymo-analeptiques 56
3. Les psychodysleptiques 58

Chapitre IV

LES CONDITIONS DE L'ESSAI

- L'essai selon les sujets

1. L'âge 60
2. Le sexe 61
3. Les conditions physiologiques 62
4. L'état somatique et psychique 62

- L'essai selon la situation du sujet

1. Situation hospitalière 63
2. Situations extra-hospitalières 67

- L'essai de seconde main 68

- L'essai des produits correcteurs 68

- Produits nouveaux en association thérapeutique 69

Chapitre V

LE CONTROLE DES ESSAIS

- Le travail en équipe 73

- Les méthodes statistiques 74

../..

Chapitre VI

EXPOSE DE DEUX ESSAIS THERAPEUTIQUES

- Essais thérapeutiques d'un nouvel anti-dépressif sédatif dérivé de l'Iminodibenzyle : le 7 162 RP ____ 78

- Utilisation du méprobamate injectable chez 45 malades hospitalisés en milieu psychiâtrique ____ 84

- CONCLUSIONS ____ 103

- FORMULES CHIMIQUES DES PRINCIPAUX PRODUITS CITES ____ 106

- BIBLIOGRAPHIE ____ 109